МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Навчально-науковий інститут психічного здоров,я

Навчально-науковий інститут Медицини

кафедра Госпітального акушерства і гінекології
та післядипломної освіти

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДИСЦИПЛІНИ

«АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ»

ТЕМА «Порушення репродуктивної системи: аменорея, АМК. Психологічні аспекти»

ДЛЯ СТУДЕНТІВ IV КУРСУ Навчально-наукового інституту психічного здоров,я

Освітній рівень: другий(магістерський)

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 225 «Медична психологія»

Освітня програма: «Акушерство і гінекологія»

«Затверджено»
На методичній нараді
Кафедри Госпітального акушерства і гінекології
та післядипломної освіти
протокол №1 від 28.08. 2026 р.
Завідувач кафедри
Член-кор. НАМН України

Д.м.н., професор Говсєєв Д.О.



КИЇВ 2026-27

УДК 618 (072)

Методична рекомендація «Порушення репродуктивної системи: аменорея, АМК. Психологічні аспекти» для студентів IV курсу Навчально-наукового інституту психічного здоров,я з «Акушерство і гінекологія». Київ 2026-27

Авторський колектив кафедри Госпітального акушерства і гінекології та післядипломної освіти:

Член-кореспондент НАМН України, професор, завідувач кафедри Говсєєв Д.О.

Професор, д.мед.н. Лакатош В. П.

Професор, д.мед.н. Загородня О. С.

Професор, д.мед.н. Прощенко О. М.

Доцент, к.мед.н. Авраменко С. О.

Доцент, к.мед.н. Бурка О. А.

Доцент, д.мед.н. Бондаренко Н. П.

Доцент, к.мед.н. Вітовський Я. М.

Доцент, к.мед.н. Жабіцька Л. А.

Доцент, к.мед.н. Жегулович В. Г.

Доцент, к.мед.н. Костенко О. Ю.

Доцент, к.мед.н. Купчік В.І.

Доцент, д.мед.н. Леуш С. С.

Доцент, к.мед.н. Наритник Т. Т.

Доцент, к.мед.н. Поладич І. В.

Доцент, к.мед.н. Прилуцька А. Б.

Доцент, к.мед.н. Слободяник О. Я.

Доцент, к.мед.н. Ткаліч В. О.

Доцент, к.мед.н. Цапенко Т.В.

Асистент, к.мед.н. Антонюк М І.

Асистент, к.мед.н. Осадчук С. В.

Асистент, доктор філософії Синиця М.В.

ТЕМА «Порушення репродуктивної системи: аменорея, АМК. Психологічні аспекти»

Мета заняття: Систематизувати та поглибити знання, сформувати професійні уміння та навички за темою практичного заняття; виховати професійні риси, почуття відповідальності.

Нейроендокринна регуляція функції статевих органів.

Необхідно знати

- Особливості збору загального та спеціального гінекологічного анамнезу.
- Методи обов'язкового обстеження в гінекологічній практиці (методи, які застосовують в обов'язковому порядку під час гінекологічного обстеження всіх жінок, як хворих, так і здорових).
- Методи додаткового обстеження в гінекологічній практиці.
- Методи лабораторної діагностики.
- Методи дослідження гормонального фону.
- Методи функціональної діагностики.
- Метод ультразвукової діагностики.
- Інструментальні методи дослідження.
- Ендоскопічні методи дослідження
- Методи рентгенологічного дослідження.
- Методи генетичного обстеження.
- Методи імунологічного обстеження.
- Деонтологію спілкування під час прийому гінеколога.
- Будову репродуктивної системи.
- Визначення менструального циклу. Тривалість менструального циклу та менструації в нормі.
- Особливості регуляції менструального циклу.
- Методи оцінки функціонального стану репродуктивної системи (тести функціональної діагностики, гормональні проби, контроль овуляції).
- Причини та патогенез розвитку порушень функції репродуктивної системи.
- Класифікацію порушень репродуктивної системи.

• Класифікацію аменореї.
• Додаткові методи обстеження при аменореї.
• Патогенез, клініку, діагностику та лікування різних форм первинної аменореї.
• Патогенез, клініку, діагностику та лікування різних форм вторинної аменореї.
• Класифікацію аномальних маткових кровотеч (АМК).
• Причини та патогенез АМК.
• Клінічну картину та діагностику різних видів АМК.
• Методи лікування АМК.
• Показання та методи медикаментозного лікування АМК.
• Показання та методи хірургічного лікування АМК.
• Методи профілактики виникнення порушень функції репродуктивної системи.

Необхідно вміти

• Зібрати спеціальний гінекологічний анамнез.
• Провести обов'язкові методи гінекологічного обстеження.
• Провести огляд зовнішніх статевих органів та оцінити результати.
• Провести дослідження піхви та шийки матки за допомогою дзеркал та оцінити результати.
• Провести вагінальне дослідження та оцінити результати.
• Провести бімануальне (вагінально-абдомінальне) дослідження та оцінити результати.
• Провести мікроскопію урогенітальних виділень та оцінити заключення лікаря лаборанта.
• Провести цитологічне дослідження та оцінити заключення лікаря цитолога.
• Оцінити результати кольпоскопічного дослідження.
• Оцінити результати додаткового обстеження гінекологічних пацієнток (лабораторних, ультразвукових, ендоскопічних, інструментальних, гістологічних тощо).
• Оцінити менструальний цикл жінки.
• Вибрати зі скарг та анамнезу дані, які вказують на причину та форму розвитку

порушень функції репродуктивної системи.

- Скласти план обстеження при первинній та вторинній аменореї.
- Оцінити результати обстеження та встановити форму аменореї.
- Провести диференційну діагностику різних форм аменореї.
- Скласти схему лікування різних форм аменореї.
- Визначити заходи профілактики розвитку аменореї.
- Скласти план обстеження при АМК.
- Оцінити результати основного та додаткового обстеження при АМК.
- Провести диференційну діагностику маткових кровотеч, пов'язаних з порушенням функції яєчників, перериванням вагітності та злоякісними захворюваннями жіночих статевих органів.
- Визначити тактику ведення пацієнток з різними формами АМК.
- Визначити показання та схему медикаментозного лікування при різних формах АМК.
- Призначити препарати для гормонального гемостазу залежно від віку пацієнтки.
- Визначити показання та метод хірургічного лікування при АМК (гістерорезектоскопія, поліпектомія, міомектомія, вишкрібання слизової оболонки матки та цервікального каналу, надпіхвова ампутація матки чи екстирпація матки).
- Скласти план щодо реабілітації пацієнток з АМК.

Структура та функції репродуктивної системи

1. Репродуктивна система жінки існує як інтегральне утворення, що включає центральні і периферичні ланки та працює за механізмом зворотного зв'язку.

2. Рівні репродуктивної системи. В основі її функціонування лежить ***ієрархічний принцип***. Розглядають ***5 рівнів репродуктивної системи***, кожний з яких регулюється вище розташованими структурами за механізмом зворотного зв'язку.

Першим рівнем є *тканини-мішені*. До них відносяться статеві органи, молочні залози, шкіра, волосяні фолікули, кістки та жирова тканина. Клітини цих тканин та органів мають рецептори до статевих стероїдних гормонів та гонадотропних гормонів.

Також до першого рівня репродуктивної системи належить внутрішньоклітинний медіатор – циклічна аденозинмонофосфорна кислота (цАМФ) та міжклітинні медіатори – простагландини.

Другий рівень репродуктивної системи – *яєчники* – жіночі гонади.

В яєчниках відбувається синтез стероїдних гормонів (***стероїдогенез***) та розвиток фолікулів (***фолікулогенез***).

Процес ***фолікулогенезу*** відбувається безперервно. Він розпочинається в антенатальному періоді, коли закладається близько 400-450млн. примордіальних фолікулів, та закінчується у постменопаузальному.

Близько 90% фолікулів піддаються атретичним змінам і лише невелика їх частина проходить повний цикл розвитку від примордіального до преовуляторного фолікулу, овулює та перетворюється в жовте тіло.

Прийнято вважати, що спонтанній циклічній овуляції піддається лише один зрілий фолікул. Разом з тим спостереження показують, що у яєчнику можливо виявити більше ніж одне свіже жовте тіло. Це є наслідком овуляції декількох домінантних фолікулів, що дозріли неодночасно.

Таким чином, протягом менструального циклу в яєчниках жінки розвивається декілька фолікулів, хоча лише один (рідше – два) досягають стадії зрілого фолікулу. Інші фолікули, що розпочали розвиток, зазнають атрезії, перетворюючись в атретичні тіла.

Слід зазначити, що причини через які відбувається відбір та подальший розвиток домінантного фолікулу з величезної кількості примордіальних фолікулів, ще остаточно не з’ясовані. Домінантний фолікул в перші дні менструального циклу має діаметр 2мм і до 14 доби збільшується до 20мм. За цей час об’єм фолікулярної рідини та кількість клітин гранульозного шару зростає у 100 разів.

Після овуляції порожнина фолікулу спадається, гранульозні клітини зазнають лютеїнізації (збільшується цитоплазма та утворюються ліпідні включення), що приводить до утворення жовтого тіла.

Як відомо, жовте тіло поза вагітністю проходить такі стадії свого розвитку: проліферації, васкуляризації, розквіту та зворотного розвитку. Зворотній розвиток

жовтого тіла звичайно починається в кінці менструального циклу, продовжується 2 міс. та закінчується формуванням білого тіла.

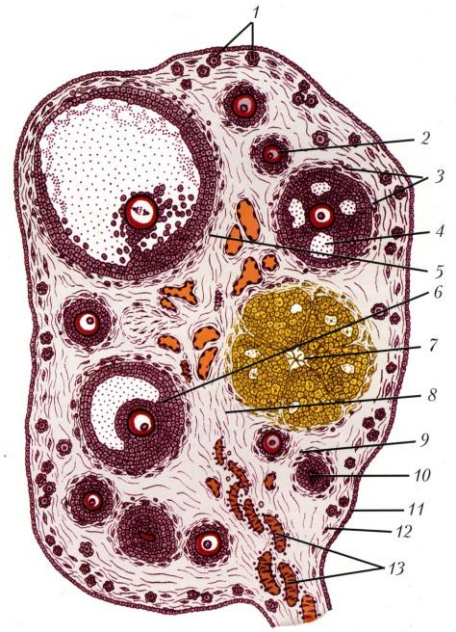


Рис 1. Будова яєчника.

1 – примордіальні фолікули, 2 – фолікул, що росте, 3 – сполучнотканинна оболонка фолікула, 4 – фолікулярна рідина, 5 – зрілий фолікул, 6 – яйценосний горбик, 7 – жовтетіло, 8 – сполучна тканина, 9 – біле тіло, 10 – атретичний фолікул, 11 – поверхневий епітелій, 12 –білкова оболонка, 13 –

Під час вагітності жовте тіло після фази розквіту продовжує розвиватися до 12-14-го тижня (*corpus luteum graviditas*), доки його функцію не візьме на себе плацента. Жовте тіло виробляє прогестерон.

Слід зазначити, що в організмі жінки синтезуються ***3 групи стероїдних гормонів***: *естрогени, гестагени та андрогени*.

В яєчниках у синтезі естрогенів приймають участь клітини гранульози і тека клітини. Андрогени, головним чином, продукуються текаклітинами та у незначній кількості стромою яєчників. Прогестерон синтезується в текальній оболонці та клітинах гранульози. Крім того, прогестерон та незначна кількість естрогенів синтезуються клітинами жовтого тіла. А джерелом андрогенів, крім яєчників, є сітчаста зона коркової речовини наднирників.

Необхідно зазначити, що стероїдні гормони утворюються з одного спільного попередника – холестерину, який потрапляє в яєчникі з током крові.

Під впливом лютеїнізуючого гормону в текаклітинах синтезуються андрогени, які у подальшому в гранульозних клітинах фолікулу ароматизуються в естрогени. Секреція естрогенів перебуває під контролем фолікулостимулюючого гормону, який сприяє синтезу ароматаз.

Слід додати, що в яєчниках утворюються наступні *андрогени*: андростендіон (попередник тестостерону), тестостерон, дигідротестостерон. Дигідротестостерон синтезується з тестостерону під впливом 5α-редуктази і є найбільш біологічно активним андрогеном. Дигідроепіандростерон (ДГА) та дигідроепіандростерону сульфат (слабкі андрогени, попередники тестостерону) утворюються в яєчниках у незначній кількості. Основне місце їх секреції – кора надниркових.

Основними *естрогенами* яєчників є естрадіол (Е2), естрон (Е1) та естріол (Е3). Найбільшу активність має естрадіол. Естріол є малоактивним метаболітом естрадіолу та естрону.

До *гестагенів* відносяться прогестерон (основний гестаген яєчників), 17-оксипрогестерон та ін.

В яєчниках синтезується також білковий гормон інгібін, який гальмує виділення фолікулостимулюючого гормону гіпофізом. Крім того, секретуються окситоцин, релаксин та простагландини.

Третім рівнем репродуктивної системи є гіпофіз, точніше його передня доля – аденогіпофіз, в якій синтезуються гонадотропні гормони: лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), пролактин (ПРЛ).

Передня доля гіпофізу містить різні типи клітин, серед них гонадотрофи (базофільні клітини), що секретують ЛГ та ФСГ, та лактотрофи (ацидофільні клітини), що секретують ПРЛ.

При вивченні синтезу гонадотропінів у тварин та людини було виявлено *пульсуючий характер* їх секреції з інтервалом між окремими імпульсами близько години. Вже доведено, що генератор імпульсної секреції гонадотропінів знаходиться у гіпоталамусі.

Щодо ***біологічної дії гонадотропних гормонів***, слід зазначити, що **ФСГ** стимулює ріст та розвиток фолікулу, проліферацію гранульозних клітин, індукує утворення

рецепторів на поверхні клітин гранульози, підвищує синтез ароматаз у фолікулі та разом з ЛГ сприяє овуляції.

ЛГ стимулює синтез андрогенів у текаклітинах, синтез прогестерону у лютеїнізованих клітинах гранульози.

Основна біологічна роль **пролактину** – ріст молочних залоз, регуляція лактації. Також він має жиромобілізуючий ефект та гіпотензивну дію. Підвищення рівня ПРЛ гальмує стероїдогенез у яєчниках, розвиток фолікулу та знижує гонадотропін-секретуючу дію гіпофізу.

Четвертий рівень репродуктивної системи – *гіпофізотропна зона гі-поталамусу*, що являє собою скупчення ядер нервових клітин (які виробляють специфічні нейросекрети) з низхідними та висхідними волокнами.

Встановлено, що обидві області гіпоталамусу – медіобазальна (що включає зокрема аркуатні ядра, медіальне підвищення) та преоптикосупрахіазматична – пов'язані з функціонуванням репродуктивної системи. Загальна властивість цих структур – присутність клітин (клітинні тіла нейронів), що продукують *специфічний нейропептид*, який слугує інформаційним сигналом для гонадотрофів гіпофізу, стимулює продукцію обох гонадотропінів – ЛГ та ФСГ; він отримав назву ***гонадоліберин***. До теперішнього часу обговорюється можливість існування інших окремих гіпоталамічних нейрогормонів, що регулюють продукцію гонадотропінів.

Нейропептид по аксонам нервових клітин потрапляє у термінальні закінчення, що щільно прилягають до капілярів медіального підвищення гіпоталамусу, з яких формується портальна кровоносна система, що поєднує гіпоталамус та гіпофіз. Це так звана "аксонна" гіпотеза транспорту гонадоліберину.

Гіпоталамічний контроль синтезу ПРЛ проявляється гальмуючою дією дофаміну (ДА). Нейрони, що містять ДА виявлені, зокрема, і в аркуатних ядрах гіпоталамусу. Слід зазначити, що ДА не тільки регулює секрецію ПРЛ, але є і одним з нейромедіаторів центральної нервової системи (ЦНС).

Секреція гонадоліберину (ГЛ) відбувається в пульсуючому режимі з частотою приблизно 1 раз на годину, так званий годинний (***цирхоральний***) ритм.

Генератор ритму секреції ГЛ, який отримав назву аркуатний осцилятор,

розташований в середині гіпоталамусу.

Функціонування аркуатного осцилятору модулюється імпульсами *структур ЦНС* **(п'ятий рівень)** через *нейромедіатори*.

Основними нейромедіаторами, що включені у механізм секреції ГЛ, є катехоламіни. Так, доведений стимулюючий вплив норадреналіну (НА) у цьому процесі. Поряд з НА значна роль у функціонуванні гіпоталамічного регулятору належить ДА, що, крім пролактинінгібуючої дії, має і блокуючу дію на секрецію гонадотропінів. Такі нейромедіатори як серотонін та мелатонін здатні інгібувати викид гонадотропінів. У той час, γ-аміномасляна кислота має протилежний ефект.

Особливу роль у регуляції секреції ГЛ відводять класу малих пептидів з морфіноподібною активністю – ендорфінам (морфін, β-ендорфін). Катехолестрогени, що змінюють вміст катехоламінів у гіпоталамусі, можуть також впливати на активність ГЛ.

ФІЗІОЛОГІЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ

Менструальний цикл складає проміжок між двома менструаціями (від першого дня попередньої до першого дня наступної).

Тривалість менструального циклу у нормі складає *24-38 діб*. Частіше спостерігається 28-добовий цикл.

Зовнішнім проявом нормального менструального циклу є наявність циклічних кров'янистих виділень із статевих шляхів (менструацій). Тривалість менструації у нормі 3-8 діб. Менструальний цикл залежить від змін, що відбуваються в яєчниках, та від коливань рівня гормонів яєчників, які контролюються гіпофізом і гіпоталамусом (гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова система). Вищим рівнем регуляції функції репродуктивної системи є кора головного мозку.

Запропоновано наступну модель регуляції менструального циклу. В основу моделі покладено уявлення про те, що аркуатні ядра медіобазального гіпоталамусу генерують специфічний сигнал приблизно з годинним інтервалом (цирхоральний ритм), викликаючи викид гонадоліберину (GL) у гіпофізарну портальну систему ***(гіпоталамічний цикл)***.

Годинні імпульси GL стимулюють гонадотрофи до імпульсів секреції лютеїнізуючого гормону (LH) та фолікулостимулюючого (FSH) ***(гіпофізарний цикл)***, які, у свою чергу, викликають морфологічні та секреторні зміни в яєчниках ***(яєчниковий цикл)***.

Яєчники. Яєчниковий цикл

Яєчники з ооцитами, що розвиваються, присутні у плода жіночої статі з ранніх стадій розвитку. До кінця II триместру внутрішньоутробного розвитку кількість ооцитів досягає максимуму і вони зупиняються в мейотичному поділі на 1-ому етапі профази. За час життя жінки не утворюються нові ооцити. З настанням менархе первинні фолікули, що містять ооцити, активуються і ростуть циклічно, викликаючи овуляцію і наступні менструації у разі відсутності запліднення ооциту або невдалої імплантації.

В яєчниковому циклі розрізняють фолікулярну, овуляцію та лютеїнову фази.

Фолікулярна фаза. Початкові стадії розвитку фолікулів не залежать від гормональної стимуляції. Однак, якщо гормони гіпофіза LH і FSH відсутні, фолікулярний розвиток зупиниться на преантральной стадії і фолікул атрезується.

Рівні FSH зростають у перші дні менструального циклу, коли рівні естрогенів, прогестерону та інгібіну низькі. Це стимулює ріст когорти малих антральних фолікулів.

Як вже зазначалось, у фолікулах є два типи клітин, які беруть участь у синтезі стероїдів. Це клітини теки (theca) та гранулези (granulosa), які відповідають на LH і FSH стимуляцію, відповідно.

LH стимулює вироблення андрогенів з холестерину в клітинах theca. Ці андрогени перетворюються в естрогени шляхом процесу ароматизації в клітинах granulosa, під впливом FSH. Роль FSH та LH у розвитку фолікулу демонструють результати дослідженнь жінок, які зазнали індукції овуляції. Якщо для індукції овуляції використовується тільки чистий FSH, овуляторний фолікул може бути продукований, але синтез естрогенів помітно знижується. Отже, для створення нормального циклу з адекватною кількістю естрогенів необхідні як FSH, так і LH.

З ростом фолікулів і збільшенням секреції естрогенів спостерігається негативний зворотний зв'язок з гіпофізом для зниження секреції FSH. Це допомагає у виборі одного фолікула, який продовжує свій розвиток до овуляції - домінантного фолікула. Коли рівень FSH знижується, найбільш ймовірно в яєчнику виживає саме той фолікул, який має найбільшу активність ароматази і найвищу концентрацію FSH-індукованих рецепторів LH, а менші фолікули зазнають атрезії. Домінантний фолікул продовжує синтез естрогенів, а також інгібіну, який стимулює синтез андрогенів під контролем LH.

Екзогенна стимуляція яєчників, що знаходиться поза контролем гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, не функціонує як описано вище. Так, введення екзогенних гонадотропінів, ймовірно, стимулює ріст неодного фолікулу, які продовжують розвиватися і овулювати (це може бути причиною багатоплідної вагітності). Ця ситуація використовується у пацієнтів, які потребують екстракорпорального запліднення (IVF), оскільки багато яйцеклітин можуть бути забрані з стимульованих яєчників. Потім вони можуть піддаватися заплідненню *in vitro*, а ембріони, що вижили, можуть бути обрані для перенесення назад в матку.

Існують й інші аутокринні і паракринні медіатори, що грають певну роль у фолікулярній фазі менструального циклу, зокрема, інгібін і активін. Інгібін виробляється у чоловіків в яєчках для інгібування продукції гіпофізарного FSH. У жінок інгібін секретується клітинами гранульози в яєчниках. Він бере участь у зворотному зв'язку з гіпофізом, щоб знизити вивільнення FSH, а також, можливо, підвищує синтез андрогенів. Активін структурно схожий з інгібіном, але має протилежну дію. Він виробляється в гранульозних клітинах і в гіпофізі та збільшує зв'язування FSH з фолікулами.

Інсуліноподібні фактори росту (IGF-I, IGF-II) діють як паракринні регулятори. Їх циркулюючі рівні не змінюються під час менструального циклу, але їх кількість у фолікулярній рідині збільшуються до овуляції, причому найвищий їх рівень виявляється в домінантному фолікулі. Дії IGF-I та -II модифікуються за рахунок зв'язуючих білків: білків, що зв'язують інсуліноподібний фактор росту (IGFBP). У фолікулярній фазі IGF-I продукується клітинами theca під дією LH. Рецептори IGF-

І присутні на клітинах theca і granulosa. У тека-клітинах IGF-I збільшує LH-індукований стероїдогенез. У клітинах гранульози IGF-I збільшує стимулюючу дію FSH на мітоз, активність ароматази і продукування інгібіну. У превуляторному фолікулі IGF-I посилює LH-індуковане продукування прогестерону в клітинах гранульози. Після овуляції IGF-II виробляється в лютеїнізованих клітинах гранульози та збільшує LH-індуковану проліферацію клітин гранульози.

Kisspeptins - це білки, які відіграють певну роль у регуляції гіпоталамо-гіпофізарної системи, через посередництво ефекту метаболічного гормону лептину на гіпоталамус. Вважається, що лептин є ключовим у зв'язку між виробництвом енергії, вагою та репродуктивним здоров'ям. Мутації рецептора Kisspeptins, gpr-54, пов'язані із затримкою або відсутністю статевого дозрівання, ймовірно, через зменшення лептин-пов'язаних тригерів вивільнення гонадотропіну.

Овуляція. До кінця фолікулярної фази, яка триває в середньому 14 днів,домінуючий фолікул збільшується приблизно до 20 мм в діаметрі. У міру дозрівання фолікула, FSH індукує LH-рецептори на гранульозних клітинах, щоб компенсуватися до нижчих рівнів FSH і готуватися до сигналу овуляції. Синтез естрогенів зростає до тих пір, поки вони не досягнуть необхідного порогового значення для здійснення позитивного зворотнього впливу на гіпоталамус та гіпофіз, щоб викликати стрибок LH. Це відбувається протягом 24-36 годин, за цей час LH-індукована лютеїнізація гранульозних клітин у домінуючому фолікулі приводить до синтезу прогестерону, додаючи ще до позитивного зворотного зв'язку для секреції LH і викликаючи невелике періовуляторне підвищення FSH. Андрогени, синтезовані в клітинах theca, також зростають в час овуляції, і це, як вважають, відіграє важливу роль у стимулюванні лібідо, гарантуючи, що сексуальна активність, ймовірно, відбудеться під час найбільшої фертильності.

Збільшення LH є одним з кращих предикторів неминучої овуляції, і це гормон, що виявляється в сечі більшістю тестів на овуляцію.

Збільшення LH має ще одну функцію, а саме стимулювання відновлення мейозу в ооциті безпосередньо перед його виходом з фолікулу. Фізична овуляція ооцита відбувається після порушення фолікулярної стінки під впливом LH, FSH та

протеолітичних ферментів, контрольованих прогестероном, таких як активатори плазміногену та простагландини. Згідно механічної теорії в момент овуляції стінка зрілого фолікулу в результаті збільшення останнього та підвищення внутрішньофолікулярного тиску розривається, і яйцеклітина потрапляє в черевну порожнину та на фімбрії. Крім того, висуваються гіпотези про можливе значення імунних реакцій та нервово-м'язових механізмів розвитку овуляції. Так, доведено, що *theca externa* містить гладеньком'язові клітини, які спроможні впливати на внутрішньофолікулярний тиск та процес овуляції безпосередньо. Також, можливо, що запальна відповідь стінки фолікулу може сприяти екструзії ооциту шляхом стимулювання активності гладких м'язів.

Дослідження показали, що інгібування продукції простагландинів може призвести до порушення овуляції. Таким чином, жінкам, які бажають завагітніти, слід рекомендувати уникати прийому інгібіторів простагландинсинтетази, таких як аспірин та ібупрофен, які можуть інгібувати вивільнення ооцитів.

Прийнято вважати, що спонтанній циклічній овуляції піддається лише один зрілий фолікул. Разом з тим спостереження показують, що у яєчнику можна виявитибільше ніж одне свіже жовте тіло. Це є наслідком овуляції декількох домінантних фолікулів, що дозріли.

Отже, протягом менструального циклу в яєчниках жінки розвивається кілька фолікулів, хоча лише один (рідше – два) досягають стадії зрілого фолікулу. Інші фолікули, що розпочали розвиток, зазнають атрезії, перетворюючись в атретичні тіла.

Слід зазначити, що причини через які відбувається відбір та подальший розвиток домінантного фолікулу з величезної кількості примордіальних фолікулів, ще остаточно не з'ясовані. Домінантний фолікул уже в перші дні менструальногоциклу має діаметр 2 мм і до 14 діб збільшується до 20 мм. За цей час об'єм фолікулярної рідини та кількість клітин гранульозного шару зростає у 100 разів.

Лютеїнова фаза. Після овуляції порожнина фолікулу спадається, клітини гранулози і теки, що залишилися в яєчнику, утворюють жовте тіло (*corpus luteum*). Клітини гранульози мають вакуолізований вигляд з накопиченим жовтим пігментом, звідси

і назва жовтого тіла.

Як відомо, жовте тіло поза вагітністю проходить такі стадії свого розвитку: проліферації, васкулярізації, розквіту та зворотного розвитку.

Жовте тіло проходить васкуляризацію для того, щоб забезпечити клітини гранульози кровопостачанням для продовження стероїдогенезу, а саме синтезу прогестерону. Цьому сприяє місцеве продукування фактору росту ендотелію судин (VEGF).

Секреція гіпофізом LH та активність гранульозних клітин забезпечують синтез прогестерону, який стабілізує ендометрій при підготовці до вагітності. Рівні прогестерону є найвищими протягом лютеїнової фази. Це також впливає на пригнічення секреції FSH і LH до рівня, який не призведе до подальшого зростання фолікулів в яєчнику в цьому циклі.

Лютеїнова фаза триває 14±2 дні, у більшості жінок без великих варіацій. За відсутності людського бета-хоріонічного гонадотропіну (bHCG), що синтезується імплантованим ембріоном, жовте тіло піддається зворотньому розвитку (цей процес називається лютеоліз). Зворотній розвиток жовтого тіла зазвичай починається у кінці менструального циклу, а іноді і з 21-23 дня, триває 2 міс. і закінчується формуванням білого тіла (*corpus albicans*). Під час вагітності жовте тіло після фази розквіту продовжує розвиватися до 12-14 тижня (*corpus luteum graviditas*), поки його функцію не візьме на себе плацента.

Зріле жовте тіло менш чутливе до LH, виробляє менше прогестерону і поступово зникає з яєчника. Зниження прогестерону впливає на матку, викликаючи десквамацію ендометрію і, таким чином, менструацію. Зниження рівнів прогестерону, естрогену та інгібіну за механізмом зворотнього зв’язку викликає підвищену секрецію гонадотропних гормонів гіпофізом, особливо FSH. Нові преантральні фолікули починають стимулюватися і цикл починається заново.

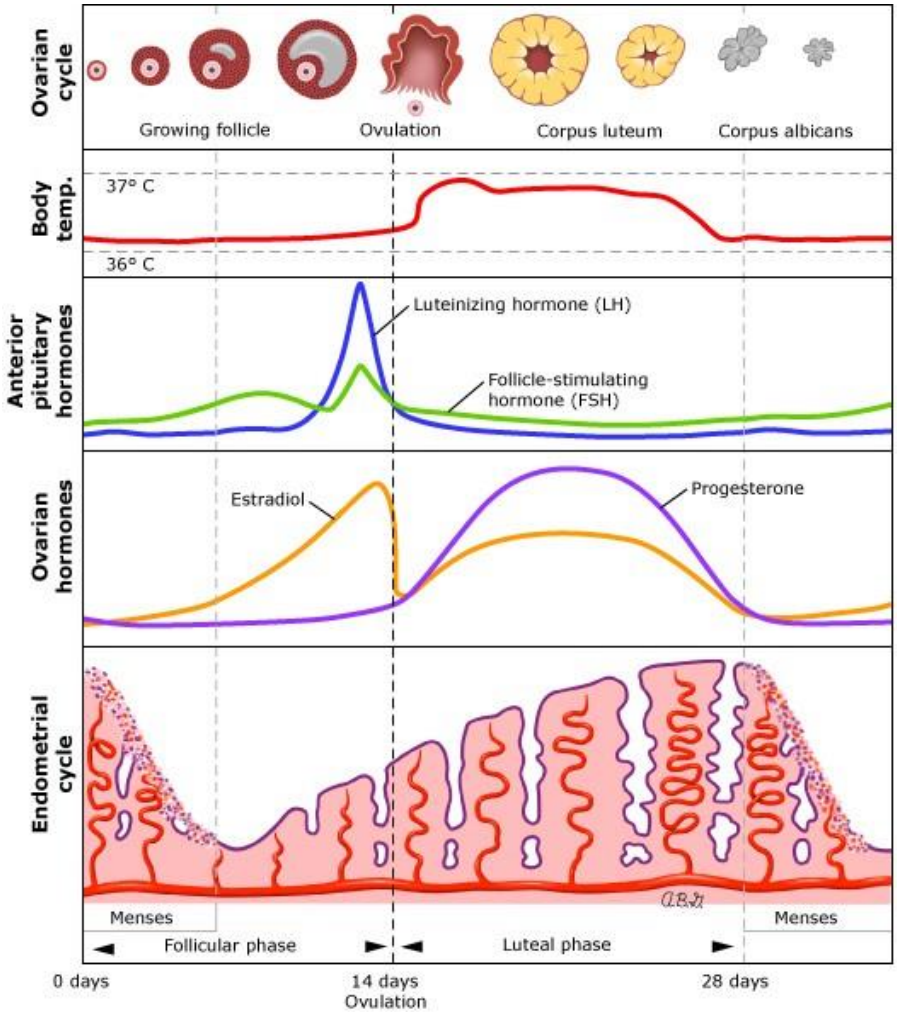


Рис. 2. Динаміка секреції гормонів, базальна температура та зміни в яєчниках і матці протягом менструального циклу.

Дані з: NZGP. Directory. Gynaecology. 2018.

Матковий цикл

Циклічні зміни активності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи обумовлюють структурні та морфологічні зміни перед усім в ендометрії ***(матковий цикл)***, вагіні ***(вагінальний цикл)*** та молочних залозах ***(цикл молочної залози)***.

В ендометрії спостерігаються чотири фази: *десквамації* (менструація) – до 6 доби; *регенерації* – від 6-8 доби; *проліферації* – від 8 до 16 доби; *секреції* – від 16 доби до початку чергової десквамації.

Ендометрій знаходиться під впливом статевих стероїдів. Послідовний вплив естрогену та прогестерону приводить до клітинної проліферації та диференціації, відбувається підготовка ендометрію до імплантації ембріона у випадку вагітності. Якщо вагітність не настає, жовте тіло регресує та у відповідь на зниження прогестерону відбувається десквамація ендометрію (менструація). Менструація припиняється, коли ендометрій регенерує за рахунок епітелію залишків залоз, що збереглися у його базальному шарі (що зазвичай відбувається на 5-6 день циклу). Регенерація починається ще до закінчення виділень.

Під час фолікулярної фази яєчника ендометрій піддається проліферації («фаза проліферації»); під час лютеїнової фази яєчника в ендометрії відбувається «фаза секреції».

Десквамація. Менструація. В кінці менструального циклу при відсутності запліднення жовте тіло регресує, а отже до зниження рівня естрогенів приєднується зниження рівня прогестерону.

Таким чином, в день менструації в організмі жінки практично відсутні оваріальні гормони, так як секреція прогестерону припиняється, а секреція естрогенів (якій перешкоджало жовте тіло поки воно було у розквіті) ще не відновилась.

Внаслідок падіння рівня циркулюючих естрогенів та прогестерону відбувається втрата тканинної рідини, вазоконстрикція спіральних артеріол і дистальна ішемія ендометрію. Це призводить до некротичних змін та відторгнення функціонального шару ендометрію. В цей же час також спостерігається збільшення концентрації простагландинів у матці та підвищення скоротливої активності міометрію, а посилений фібриноліз зменшує згортання крові. Нещодавні дослідження показали, що саме зниження прогестерону посилює синтез та метаболізм простагландинів ендометрію.

Базальний шар ендометрію, що кровопостачається прямими артеріями, продовжує забезпечуватися кров'ю та є джерелом для регенерації функціонального шару в наступній фазі циклу.

Якщо ендокринний вплив на ендометрій вже з'ясовано, то паракринні чинники вивчені менше. Відомо, що мефенамінова кислота є інгібітором PG-синтетази та

широко застосовується для лікування важких менструальних кровотеч. Вважають, що вона діє за рахунок збільшення співвідношення вазоконстриктора PGF2a до вазодилататора PGE2.

Слід зазначити, що гемостаз в ендометрії матки відрізняється від гемостазу в інших органах, оскільки він не пов'язаний з процесами утворення згортку та фіброзу. Фібріноліз інгібує формування рубцевої тканини. У рідкісних випадках некробіоз тканин та звуження судин не відбуваються належним чином, і в ендометрії можуть розвиватися рубці, які продовжують пригнічувати функцію ендометрію. Ця патологія відома як «синдром Ашермана».

Фаза регенерації. Менструація зазвичай припиняється через 5–8 днів через вазоконстрікцію та регенерацію. Ендометрій регенерує за рахунок епітелію залишків залоз, що збереглися у його базальному шарі (що зазвичай відбувається на 5-6 день циклу). Регенерація починається ще до закінчення виділень, а менструація припиняється, коли закінчилась регенерація ендометрію. В цей момент ендометрій представлений тільки базальним шаром, в якому залишились дістальні відділи маткових залоз.

Регресія жовтого тіла розблоковує ріст чергового фолікулу, отже продукция эстрогенів відновлюється. Під їх впливом в матці активізується регенерація ендометрію. Відновлення ендометрію включає регенерацію залоз, строми та ангіогенез для відновлення судинного русла ендометрія. VEGF і фактор росту фібробластів (FGF), що знаходяться в ендометрії, є потужними ангіогенними агентами. Епідермальний фактор росту (EGF) відповідає за посередництво індукованої естрогеном регенерації залоз і строми. Інші фактори росту, такі як трансформуючі фактори росту (TGF) та IGF, а також інтерлейкіни, також можуть бути важливими.

Фаза проліферації. Наступною фазою маткового циклу є проліферативна фаза, коли відбувається ріст залоз та строми. Епітелій, що вистилає ендометріальні залози, змінюється від одношарового циліндричного до багаторядного епітелію з частими мітозами. Товщина ендометрію швидко збільшується від 0,5 мм при менструації до 3,5–5 мм в кінці проліферативної фази. Маткові залози в цій фазі ростуть швидко,

але залишаються вузькими, прямими і не секретують. Спіральні артерії ростуть та звиваються через їх більш швидкий ріст у порівнянні з клітинамиендометрію.

Як уже згадувалося, *проліферація ендометрія стимулюється естрогенами,* які продукуються фолікулами, що ростуть та дозрівають. Отже, *під час проліферативної фази ендометрія в яєчнику відбувається фолікулярна фаза* - ріст чергового фолікула, який досягає стадії зрілого (третинного, або пухирчастого) до 14-го дня циклу.

Фаза секреції. Після овуляції (як правило, близько 14-го дня) на місці фолікулу, що лопнув, утворюється жовте тіло, що виробляє *прогестерон,* який активує маткові залози, що розпочинають секретувати - спостерігається період ендометріальної секреторної активності.

Зі збільшенням прогестерону інгібується естрогенова проліферація, товщина ендометрію не збільшується далі. В той же час, залози ендометрію стануть більш звивистими, спіральні артерії ростуть, і рідина секретується в залозисті клітини та в просвіт матки. Пізніше в секреторній фазі прогестерон індукує формування тимчасового шару, так званий децидуальний шар (*decidua*), в ендометріальній стромі.

Останні дослідження ендометрію виявили значні зміни клітин ендометрію в період можливої імплантації. Зокрема, апікальні поверхні клітин ендометрію втрачають мікроворсинки та формують куполоподібні вип’ячування - піноподи, які з’являються після 21-22 дня менструального циклу, це прогестеронзалежні зміни, що роблять ендометрій спроможним для імплантації ембріонів.

Безпосередньо перед менструацією можна побачити три окремі шари ендометрію. Базальний шар - це нижній шар ендометрію (25%), який не відторгається під час менструації, саме з його клітин регенерується ендометрій під час менструального циклу. Проміжний шар - спонгіозний (stratum spongiosum) з набряклою стромою і виснаженими залозами. Поверхневий шар (верхня частина 25%) - компактний шар (stratum compactum) з вираженими децидуалізованими стромальними клітинами. Проміжний та поверхневий шари складають функціональний шар, який підлягає значним змінам під час менструального циклу та відторгається під час менструації.

При зниженні як естрогену, так і прогестерону, децидуа руйнується, відбувається вазоконстрикція та розслаблення спіральних артерій, ішемія та десквамація зовнішніх шарів ендометрію. Якщо відбулося запліднення ендометрій приймає участь у формуванні плаценти.

Вимірювання оваріального резерву

Жіночий репродуктивний потенціал прямо пропорційний до кількості ооцитів в яєчниках. Їх число зменшується від народження і швидкість цього зменшення прискорюється в середньому після 37 років або в більш ранньому віці при довготривалому дефіциті гонадотропіну або впливу токсинів, наприклад, хіміотерапії.

Бажано мати можливість кількісно визначити залишкову здатність яєчників у жінок старшого віку або у жінок після проходження лікування, щоб дати прогностичну інформацію та поради пацієнткам та їх лікарям, а також порівняти різні форми лікування.

Дослідження ультразвукових маркерів для розрахунку резерву яєчників включають вимірювання об'єму яєчників, середнього діаметру яєчників і кількості антральних фолікулів. Біохімічні маркери включають FSH, естрадіол, інгібін В, анти-мюллерів гормон (АМН).

АМН продукується в гранульозних клітинах малих фолікулів, що ростуть, та корелює з числом антральних фолікулів і віком. Таким чином, АМН є предиктором менопаузи та маркером оваріального резерву. Рівень АМГ не змінюється у відповідь на гонадотропіни під час менструального циклу. Отже його можна виміряти та порівняти в будь-який день циклу.

Аменорея

Аменорея – відсутність менструацій протягом 6 міс. і більше у жінок віком 16-45 років.

Частота її в популяції серед жінок репродуктивного віку складає приблизно 3,5%, а в структурі порушень репродуктивної системи – 10-15%.

Класифікація

Розрізняють аменорею ***фізіологічну*** (відсутність менструацій до періоду статевого дозрівання, під час вагітності, лактації та у постменопаузі) та ***патологічну***.

Патологічна аменорея є симптомом гінекологічної та екстрагенітальної патології, буває ***первинною*** та ***вторинною***.

Первинна аменорея – відсутність менструацій у віці більше як 16 років.

Вторинна аменорея – відсутність менструацій протягом 6 міс. і більше після періоду регулярних та нерегулярних менструацій. Аменорею вважають вторинною навіть при наявності в анамнезі однієї менструації. Якщо перерва між епізодами кров'янистих виділень складає менше півроку, це вважається гіпоменструальним синдромом, одним з варіантів якого є так звана спаніоменорея, коли менструальні кровотечі настають з частотою 2-3 рази на рік.

Крім того, виділяють ***справжню та несправжню аменорею***. Причинами несправжньої аменореї є атрезія дівочої перетинки, піхви, цервікального каналу, поперечна перетинка піхви. При цьому відбуваються циклічні зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі та матці, але блокований вихід менструальної крові. Це призводить до накопичення менструальної крові у верхніх відділах репродуктивного тракту з формуванням гематокольпосу і гематометри та супроводжується больовим синдромом.

Патологічна аменорея також класифікується в залежності від рівня ураження певної ланки репродуктивної системи. Відповідно до цього виділяють ***гіпоталамо-гіпофізарну, яєчникову та маткові форми аменореї***, а також аменорею, яка обумовлена патологією наднирників, щитоподібної залози та наявністю екстрагенітальних захворювань.

За рекомендаціями ВООЗ, аменорею класифікують за рівнем гіпофізарних гонадотропінів у крові, виділяючи ***гіпо-, гіпер- та нормогонадотропну аменорею***.

Патологічна аменорея може бути ***абсолютною та відносною***. Абсолютна аменорея пов'язана з дефектом будови статевих органів або є наслідком їх оперативного видалення. Через що менструальна функція не може бути відновлена. При відносній формі – відновлення менструації можливе.

Первинна аменорея

Первинна аменорея зустрічається значно рідше, ніж вторинна, і складає 8-10% у структурі аменореї.

Класифікація. Первинна аменорея частіше поєднується з іншими ознаками затримки статевого розвитку (ЗСР), рідше виникає при збереженні всіх ознак статевого розвитку.

Тому виділяють дві форми первинної аменореї:

- з порушенням статевого розвитку (затримка статевого розвитку, гермафродитизм);
- без порушення статевого розвитку.

I. *Первинна аменорея з порушенням статевого розвитку*:

1. Гіпергонадотропний гіпогонадизм (яєчникова форма ЗСР):
- дисгенезія гонад;
- синдром резистентних яєчників, що розвивається у допубертатному періоді.

2. Гіпогонадотропний гіпогонадизм (центральна форма ЗСР) - функціональні та органічні порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи.

3. Синдром тестикулярної феминізації (несправжній чоловічий гермафродитизм).

II. Первинна аменорея без порушення статевого розвитку:
- аплазія матки(синдром Рокітянського-Кюстнера);
- гінатрезія.

Важливо додати, що у всьому світі **проблемі затримки статевого розвитку** приділяється велике значення, що обумовило виділення ВООЗ цієї патології **в окрему нозологічну форму**.

Недорозвиток або відсутність вторинних статевих ознак у 13-14 років та відсутність менструації у 15 - 16 років слід розглядати як затримку статевого розвитку.

В залежності від первинного рівня ураження репродуктивної системи виділяють *центральну форму* (внаслідок недостатньої гонадотропної стимуляції вторинно виникає яєчникова недостатність) та *яєчникову форму* ЗСР (первинне ураження гонад, що супроводжується підвищенням секреції гонадотропінів). Таким чином, центральні та яєчникові форми ЗСР розглядають як гіпо- та гіпергонадотропні.

Далі зупинимось на найбільш поширених формах первинної аменореї.

Окремі форми первинної аменореї.

Дисгенезія гонад.

Дисгенезію гонад (гіпергонадотропний гіпогонадизм) відносять до яєчникової форми ЗСР. Це найбільш поширена причина первинної аменореї на тлі ЗСР.

В основі виникнення дисгенезії гонад лежить моносомія по Х-хромосомі або мозаіцизм та аберрація однієї з Х-хромосом. Даний стан характеризується відсутністю фолікулярного апарату, що призводить до дефіциту естрогенів та, як наслідок, до підвищення концентрації гонадотропінів у крові.

Клініко-діагностичні критерії.

Тяжкість клінічних симптомів залежить від кількісної та структурної патології статевих хромосом та відсоткового співвідношення нормальних та аберрантних клонів, що визначає виділення клінічних форм дисгенезії гонад (ДГ).

• *Типова форма ДГ –* синдром Шерешевського-Тернера (45,ХО) характеризується:

- фенотип Шерешевського-Тернера - низький ріст, широка та коротка шия, шкірні складки, що йдуть від соскоподібного до акроміального відростку, мікрогнатія, високе піднебіння, низько розташовані вушні раковини, численні пігментні плями на шкірі, широко розставлені соски молочних залоз, вальгусна деформація ліктьового суглобу;
- виражений генітальний інфантилізм;
- первинна аменорея;
- аномалії прикусу;
- косоокість;
- щитоподібна грудна клітка;
- крилоподібні лопатки;
- вади розвитку нирок та серцево-судинної системи;
- гонади у вигляді тонких сполучнотканинних тяжів.

• При *чистій формі ДГ* (46,ХХ чи 46,ХУ – синдром Свайєра) має місце звичайний зріст, відсутність соматичних вад розвитку, євнухоподібний чи інтерсексуальний фенотип при синдромі Свайєра, недорозвиток вторинних статевих ознак, гіпоплазія гонад.

• Змішана форма ДГ (45,ХО/46,ХУ):

- клінічна картина характеризується варіабельністю проявів;
- вторинні статеві ознаки недорозвинені;
- матка гіпопластична;
- асиметрія гонад (з одного боку фіброзний тяж, з іншого – недорозвинені елементи тестікул).

• *Стерта форма ДГ* (мозаіцизм 45,ХО/46,ХХ) характеризується варіабельністю клінічних ознак, тяжкість яких визначається відсотковим співвідношенням нормального та аберрантного клітинних клонів. У хворих рідше відмічається низький зріст, можливе настання менархе в нормальні терміни та спонтанний (але не повний) розвиток вторинних статевих ознак.

При дослідженні гормонального статусу при всіх формах визначаються високі концентрації у плазмі крові гонадотропінів та зниження естрадіолу.

Лікування. Терапія ДГ залежить від наявності у каріотипі У-хромосоми. У зв'язку з високим ризиком малігнізації гонад при наявності У-хромосоми необхідне їх оперативне вилучення. До 30-річного віку злоякісні пухлини (гонадобластома, дісгермінома) розвиваються з тестикулярних клітинних елементів більше ніж у 70% випадків, тому видалення дісгенетичних гонад в пубертатному віці в усіх хворих, що мають в каріотипі Y-хромосому, обов'язково. За відсутності у каріотипі У-хромосоми чи після оперативного вилучення гонад при наявності У-хромосоми проводиться замісна гормональна терапія (ЗГТ), спрямована на фемінізацію,з н и же н н я р і в н я г о н а д от р о п і н і в , ц и к л і ч н і з м і н и в е н д о м е т р і ї з менструальноподібною реакцією, профілактика естрогендефіцитних станів, соціальна адаптація. Для досягнення вагітності проводять програму екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) з донацією ооцитів.

Синдром резистентних яєчників, що розвивається у допубертатному періоді (гіпергонадотропний гіпогонадизм) відносять до яєчникової форми ЗСР.

Розвивається у хворих з нормальним каріотипом. Проявляється гіпоестрогенією, первинною аменореєю та статевим інфантилізмом. При цьому захворюванні морфологічно повноцінні яєчники не відповідають на ендогенну гонадотропну

стимуляцію, що веде до гіперсекреції гонадотропінів.

Гіпогонадотропний гіпогонадизм відносять до центральної форми ЗСР, що супроводжується дефіцитом естрогенів та первинною, рідше вторинною аменореєю. Найбільш частими причинами даного захворювання є генетичні фактори (вроджений гіпогонадотропний гіпогонадизм) та неблагоприємні екзогенні фактори (набутий гіпогонадотропний гіпогонадизм при інфекційно-токсичних захворюваннях, пухлинах гіпофізу, нервовій анорексії, зниженні маси тіла, значних фізичних навантаженнях). У виникненні даної патології можуть мати значення асфіксія та пологова травма новонароджених.

Розрізняють гіпогонадотропний гіпогонадизм гіпоталамічного та гіпофізарного ґенезу.

В основі гіпогонадотропного гіпогонадизму гіпоталамічного ґенезу лежить порушення утворення ГЛ, що призводить до пригнічення вироблення гонадотропінів гіпофізом та супроводжується відсутністю росту фолікулів і ановуляцією. Гіпогонадотропний гіпогонадизм гіпофізарного ґенезу характеризується порушенням виділення гонадотропних гормонів.

Клініко-діагностичні критерії.

- аменорея первинна, рідше вторинна;
- євнухоподібний тип тілобудови;
- недорозвиток вторинних статевих ознак;
- гіпоплазія зовнішніх та внутрішніх статевих органів;
- низькі концентрації в плазмі крові ФСГ та ЛГ, E_2;
- внаслідок низької естрогенової насиченості відмічається негативна прогестеронова проба, негативна проба з кломіфеном;
- позитивна гормональна проба з естрогенами та гестагенами;
- позитивна проба з ГЛ при гіпоталамічному рівні ураження; негативна проба при гіпофізарному гіпогонадотропному гіпогонадизмі.

Лікування. Лікування залежить від причини, що викликала ЗСР.

При пухлинах гіпофізу – лікування хірургічне.

При всіх формах ЗСР терапія повинна бути комплексною, направленою на

нормалізацію функції діенцефальної ділянки (при відповідних показаннях лікування проводиться разом з невропатологом, психоневрологом). Рекомен- дується загальнозміцнююча циклічна вітамінотерапія, фізіотерапія. При не різко виражених формах ЗСР зазначеного лікування звичайно буває достатньо для нормалізації менструального циклу. При вираженій формі ЗСР, що проявляється недорозвитком чи відсутністю вторинних статевих ознак, показана гормонотерапія.**Несправжній чоловічий гермафродитизм (тестикулярна фемінізація, синдром Морріса)**. При цій патології відмічається вроджена відсутність ферменту 5α- редуктази, що перетворює тестостерон у дегідротестостерон (найбільш активний андроген).

Клініко-діагностичні критерії.

У пацієнтів відсутні рецептори андрогенів у тканинах-мішенях. Каріотип – 46,ХУ. Статевий хроматин - негативний.

Наявність У-хромосоми обумовлює розвиток анатомічно правильно сформованих чоловічих гонад - тестикул, гормональна секреція яких неповноцінна. Тестікули розташовуються частіше в пахових каналах, у їх зовнішніх отворів або в розщепленій мошонці. Оскільки рецептори естрогенів у даних пацієнтів збережені, відбувається повна фемінізація під впливом невеликої кількості естрогенів, які синтезуються в чоловічому організмі, зовнішні статеві органи сформовані за жіночим типом (рівень екскреції естрогенів наближається до жіночої норми). Вторинні статеві ознаки недорозвинені. Відсутність похідних мюллерових структур - матки, труб, верхньої частини піхви. Внутрішні геніталії - придаток яєчка, сім’явивідна протока, семенні пухирці (передміхурова залоза відсутня). Зовнішні геніталії - жіночої будови, іноді з гіпертрофією клітора і сліпою піхвою (досить глибокою або короткою).

Діагноз тестикулярної фемінізації підтверджується за допомогою генетичних методів та ультразвукового дослідження.

Лікування. Обов’язковим етапом лікування є вилучення неповноцінних тестикул, оскільки вони являють потенційну небезпеку розвитку злоякісних пухлин. Крім того, проводиться корекція зовнішніх статевих органів, зокрема видалення клітора, розсікання зовнішньої стінки урогенітального синусу, кольпопоез.

Синдром Майєра-Рокітянського-Кюстнера – моногенна мутація при генотипі 46,XX.

Клініко-діагностичні критерії:

- аплазія матки з аплазією піхви;
- нормальний фолікулогенез, овуляція та утворення жовтих тіл в яєчниках;
- первинна аменорея (маткова форма);
- вади розвитку сечовивідної системи (відмічається у 40% пацієнток). Діагноз встановлюється за допомогою гінекологічного, ультразвукового дослідження, генетичного консультування та ендоскопічних методів діагностики.

Лікування. Відновлення менструальної функції неможливе. Для забезпечення сексуального життя проводиться операція кольпопоезу.

Атрезія дівочої пліви або частини піхви також може бути причиною первинної аменореї при наявності жіночого фено- і каріотипу. Дана вада розвитку виникає в результаті порушення каналізації нижнього відділу урогенітального синусу в період внутрішньоутробного розвитку. Причини вивчені недостатньо. Пацієнтки скаржаться тільки на циклічну біль внизу живота, пов'язану з порушенням відтоку менструальної крові і формуванням гематокольпоса, скупченням крові в матці і трубах. При несвоєчасній корекції цієї вади можливий ризик розвитку зовнішнього ендометріозу в результаті ретроградної менструації.

Лікування відносної форми первинної аменореї.

Мета лікування – створення штучного менструального циклу для кращої реабілітації хворої при неможливості відновлення спонтанних менструацій. Лікування важливо почати в період статевого дозрівання, оскільки саме в цьому віці можна досягти максимального фемінізуючого ефекту. Призначають ЗГТ, спрямовану на:

- фемінізацію фігури, формування вторинних статевих ознак;
- циклічні зміни в ендометрії з менструальноподібною реакцією;
- профілактику естрогендефіцитних станів (остеопороз, метаболічні порушення, серцево-судинні захворювання);
- соціальну адаптацію.

Спочатку протягом 4-6 міс. проводять безперервну терапію естрогенами. З цією

метою per os призначають етинілестрадіол (мікрофоллін) по 0,05 мг/добу або натуральні естрогени – естрадіолу валерат (прогінова) по 2 мг/ добу, естрадіол (естроферм) по 2 мг/добу. Можливе застосування трансдермального пластиру, що містить естрадіол (клімара®, дерместріл®).

Тривалість лікування естрогенами залежить від гормональної насиченості, яка визначається рівнем у крові статевих гормонів. Тільки при досягненні певногорівня естрогенів показана подальша циклічна терапія естрогенами та гестагенами. Перевагу слід надавати натуральним естрогенам, які призначають протягом 21 дня. Гестагени призначають з 16-го по 25-й день умовного менструального циклу: утрожестан (мікронізований прогестерон) - по 200 мг/ добу, дуфастон® (дидрогестерон) - по 20 мг/добу, норколут® - по 5-10 мг/добу. У віці старше 25 років можна призначити комбіновані оральні контрацептиви, переважно трифазні, що імітують фізіологічні коливання гормонів яєчників в організмі (три-регол, трізістон, тріквілар®). Після 35 років можливе застосування комбінованих естроген-гестагенних препаратів, що використовуються для замісної гормонотерапії в періменопаузальному періоді (дивіна®, циклопрогінова, фемостон®). Гормонотерапію проводять тривалий час – до настання менопаузи, тому кожні півроку бажано робити перерву на 1-2 міс. з призначенням гепатопротекторів, вітамінів.

Вторинна аменорея

Вторинна аменорея виникає після періоду нормального чи порушеного менструального циклу та складає до 75% у структурі аменореї.

Ця форма аменореї не супроводжується порушенням статевого розвитку.

В залежності від рівня ураження репродуктивної системи розрізняють гіпоталамічну, гіпофізарну, яєчникову та маткову форму вторинної аменореї.

Класифікація:

1. *Гіпоталамічна аменорея*:

- психогенна аменорея;
- аменорея на тлі втрати маси тіла;
- синдром Кіарі-Фроммеля – аменорея і галакторея, що виникає як ускладнення

післяпологового періоду, часто після патологічних пологів та вагітності, яка протікає патологічно;

- синдром Форбса-Олбрайта – аменорея і галакторея, як наслідок психогенної травми, пухлини гіпоталамо-гіпофізарної області, а також після прийому деяких лікарських засобів, а саме гормональних контрацептивів, нейролептиків, гіпотензивних та антигістамінних засобів у жінок, що не народжували.

2. *Гіпофізарна аменорея* найбільш часто зустрічається при наступній патології:

- синдром Шихана (післяпологовий гіпопітуїтризм);
- аменорея на тлі гіперпролактинемії (як наслідок мікро- або макроаденоми гіпофізу);
- синдром Морфана (спадкове захворювання, що передається за домінантним типом);
- хвороба Іценко-Кушинга.

3. Яєчникова аменорея:

- синдром резистентних яєчників;
- синдром виснаження яєчників.

4. *Маткова форма вторинної аменореї*:

- синдром Ашермана (наявність внутрішньоматкових синехій);
- стеноз цервікального каналу.

Окремі форми вторинної аменореї.

Психогенная аменорея – аменорея, викликана стресом, – відноситься до типової гіпоталамічної аменореї. У результаті психічного стресу блокується секреція ГнРГ і, відповідно, ЛГ та при нормальній секреції ФСГ фолікул не дозріває і не відбувається овуляція. У матці відсутні циклічні зміни, виникає аменорея.Виділяють аменорею воєнного часу та несправжню вагітність (найбільш яскравий прояв психогенної аменореї).

Діагностика не представляє складнощів, оскільки аменорея пов'язана зі стресовою ситуацією.

Лікування – усунення стресового чинника та зниження реакції на нього за допомогою психотерапії та «малих» транквілізаторів. При тривалій аменореї

показано застосування ЗГТ естрогенами та гестагенами.

Аменорея на тлі втрати маси тіла. У структурі вторинної аменореї серед підлітків складає до 25%.

Ця форма аменореї є результатом гіпоталамічної дисфункції. Через пригнічення ритмічної секреції гонадоліберинів знижується синтез гонадотропінів та, як наслідок, естрогенів. Як відомо, у жировій тканині відбувається ароматизація андрогенів в естрогени. При зниженні об'єму жирової тканини також знижується кількість андрогенів, що підлягають ароматизації. Внаслідок зміни метаболізму естрогенів, замість активної форми естрогенів, естрадіолу, утворюється катехолестроген, що не має прямої естрогенової активності. Катехолестроген конкурує з катехоламінами за фермент катехолортометилтрансферазу, при цьому катехолестрогени мають більшу спорідненість до цього ферменту. Це призводить до сповільнення метаболізму катехоламінів, зокрема збільшується кількість ДА, який здійснює інгібуючий вплив на ритмічну секрецію ГЛ та призводить до зниження синтезу естрогенів. У результаті гіпоестрогенії зменшується розміри та об'єм молочних залоз, матки та яєчників. Остеопороз, що розвивається, призводить до зниження кісткової маси та підвищує частоту спонтанних переломів кісток.

Клініко-діагностичні критерії. При втраті маси тіла на 5-18% різко припиняються менструації, без періоду олігоменореї. На тлі втрати маси тіла, яка продовжується, наростають симптоми голодування – брадикардія, гіпотонія, гіпоглікемія, гіпотермія, гастрит, закрепи. У подальшому розвивається кахексія з повною втратою апетиту та огидою до їжі.

Характерними ознаками цієї патології є дотримання дієти, сильний страх перед збільшенням маси тіла чи ожирінням, незважаючи на нестачу ваги.

Лікування таких хворих доцільно проводити гінекологу разом з психо- терапевтом. Призначають повноцінне, дрібними порціями харчування, вітаміни, седативні засоби. Ефективним є призначення малих нейролептиків протягом 2-4 тижнів. Поновлення менструального циклу можливе лише після нормалізації маси тіла і припинення прийому психотропних препаратів. Слід пам'ятати, що останні пригнічують гонадотропну функцію гіпофізу. За відсутності ефекту призначають

гормональну терапію комбінованими оральними контрацептивами (КОК) протягом 2-3 циклів.

Синдром резистентних яєчників – комплекс патологічних симптомів, що виникають у жінок молодше 35 років та характеризується аменореєю (первинною чи вторинною), безпліддям, нормальним розвитком вторинних статевих ознак, мікро- та макроскопічно незміненими яєчниками з високим рівнем гонадотропінів. Слід додати, що при розвитку у допубертатному періоді, синдром резистентних яєчників супроводжується гіпоестрогенією та статевим інфантилізмом.

В основі розвитку синдрому резистентних яєчників лежить порушення зв'язування гонадотропінів з їх рецепторами в яєчниках. У результаті порушується фолікулогенез, що призводить до гіпоестрогенії, яка за механізмом зворотного зв'язку викликає підвищення рівня гонадотропінів.

Класифікація. Розрізняють вроджений (генетично обумовлена поломка рецепторного апарату) та набутий синдром (викликаний ятрогенними причинами, зокрема радіорентгенотерапією, прийомом цитотоксичних препаратів, імунодепресантів, оперативними втручаннями на яєчниках, туберкульозним ураженням яєчників та ін.).

Клініко-діагностичні критерії:

- жінки репродуктивного віку з правильною тілобудовою, добре вираженими вторинними статевими ознаками;
- аменорея первинна (у випадку розвитку синдрому у допубертатному періоді) чи вторинна (через 5-10 років після своєчасного менархе);
- епізодичні приливи та менструальноподібні виділення;
- зниження E_2 чи підвищення ФСГ та ЛГ у плазмі крові;
- перша проба з прогестероном позитивна, але у подальшому – негативна;
- позитивна циклічна гормональна проба;
- гіпоплазія матки, нормальні чи зменшені розміри яєчників, наявність примордіальних та преантральних фолікулів.

Лікування. Лікування хворих з синдромом резистентних яєчників дуже складне, що передусім обумовлено недокінця з'ясованою етіологією та патогенезом. Замісна

гормональна терапія, нажаль, лише у деяких випадках дає позитивний результат. До того ж дані про ефективність лікування хворих з синдромом резистентних яєчників гонадотропінами є також суперечливими.

Синдром виснаження яєчників – комплекс патологічних симптомів (аменорея, безпліддя, приливи жару, підвищена пітливість та ін.), що виникає у молодих жінок, у яких у минулому були нормальні менструальна та репродуктивна функції. Синдром виснаження яєчників може бути викликаний генетичними факторами, що призводять до утворення яєчників з дефіцитом фолікулярного апарату, а також виникати в результаті неблагоприємних екзогенних впливів (стрес, інтоксикації, вірусні інфекції та ін.), які на тлі генетичної схильності можуть призвести до атрезії фолікулярного апарату. Гіпоестрогенія, яка виникає, за механізмом негативного зворотного зв'язку призводить до підвищення рівнів ФСГ та ЛГ.

Клініко-діагностичні критерії.

- жіночий фенотип, правильна тілобудова;
- своєчасне менархе;
- аменорея після періоду регулярної менструальної та репродуктивної функції;
- комплекс симптомів, що характерні для клімактеричного синдрому (виражені приливи, пітливість, сухість у вагіні, атрофічні вульвовагініти, зниження лібідо та ін.);
- гіпоплазія матки та яєчників, відсутність фолікулярного апарату при ультразвуковому дослідженні;
- різке підвищення концентрації ФСГ, ЛГ та зниження Е2 у плазмі крові.

Лікування. Жінкам з синдромом виснаження яєчників слід обов'язково призначати замісну гормональну терапію до віку природної менопаузи. Перевагу надають препаратам, які містять естрогени та гестагени. Проводиться профілактика естрогендефіцитних станів. Для досягнення вагітності після 3-6 міс. підготовчої терапії препаратами ЗГТ застосовується програма ЕКЗ з донацією ооцитів.

Синдром Ашермана (внутрішньоматкові синехії) виникає внаслідок частих, грубих вишкрібань стінок матки чи ендометритів.

Клініко-діагностичні критерії:

- вторинна аменорея;
- вишкрібання стінок матки, ендометрити в анамнезі;
- відсутність циклічного болю на відміну від атрезії цервікального каналу;
- дані трансвагінальної ехографії дозволяють запідозрити внутрішньоматкові синехії;
- рівень статевих та гонадотропних гормонів – у межах норми, тому цю форму аменореї називають нормогонадотропною;
- негативна проба з естрогенами та гестогенами;
- при гістероскопії та гістеросальпінгографії виявляється типова картина внутрішньоматкових синехій.

Лікування. Лікування хірургічне, полягає у розсіканні зрощень при гістерорезектоскопії. При підозрі на інфекційний ґенез синдрому Ашермана (за даними анамнезу) проводиться вишкрібання слизової матки з наступним бактеріологічним та мікробіологічним дослідженням. Після розсікання синехій проводиться антибактеріальна терапія і протягом 3 міс. циклічна гормональна терапія: естрогени з 5-го по 15-й день циклу, гестагени з 16-го по 26-й день циклу. Комбіновані оральні контрацептиви застосовувати не слід, тому що вони перешкоджають проліферації ендометрія.

Алгоритм клініко-лабораторного обстеження для визначення рівня ураження в системі гіпоталамус - гіпофіз - яєчники - органи-мішені.

Перший етап – визначення в крові рівня ПРЛ та ТТГ, оглядова рентгенографія черепа та турецького сідла. Виявлення гіперпролактинемії означає, що діагностичний пошук закінчений вже на першому етапі. На цьому ж етапіможливе виявлення прихованого гіпотиреозу, при якому рівень Т3 і Т4 може залишатися в межах норми, що підтримується підвищеним синтезом ТТГ, а єдиним клінічним проявом захворювання є аменорея. Курс замісної терапії швидко відновлює менструальний цикл і навіть сприяє овуляції.

Другий етап – проба з гестагенами. Протягом 6 днів внутрішньом'язово вводять по 1 мл 1% прогестерону (або протягом 10 днів застосовують таблетовані гестагенні

препарати – дуфастон® по 10-20 мг/добу, утрожестан по 100-200 мг/ добу, норколут по 5 мг/добу). *Проба оцінюється як позитивна* при появі через 2-4 дні після введення препарату менструальної кровотечі, що виключає матковий варіант аменореї та вказує на недостатній гестагенний вплив на ендометрій. *Негативна проба* (менструальноподібна реакція відсутня) свідчить про естрогенну недостатність або маткову форму аменореї.

При негативному результаті проводять ***пробу з естрогенами й гестагенами***. Послідовно застосовують, наприклад, мікрофолін по 0,1 мг протягом 10-14 днів, потім по 1 мл 1% прогестерону протягом 6 днів. Цю пробу можна проводити з комбінованими естроген-гестагенними препаратами (контрацептивами або препаратами для ЗГТ). Препарати застосовують за звичайною 21-денною схемою. *Негативна реакція* свідчить про наявність органічної зміни ендометрія, тобто про маткову форму аменореї або про відсутність матки. У таких хворих діагностичний пошук закінчений на II етапі. Подальше обстеження проводять з метою встановлення нозологічного діагнозу (синдром Ашермана, туберкульоз ендометрія). *Позитивна проба* вказує на початкову естрогенну недостатність, тобто на зниження функції яєчників без встановлення її причини. Для цього проводять III етап діагностичного пошуку, завданням якого є диференціальна діагностика аменореї гонадного та центрального ґенезу.

Третій етап – визначення концентрації гонадотропінів у крові. Підвищення рівня ЛГ та ФСГ свідчить про гонадну або гіпергонадотропну аменорею, зниження рівня цих гормонів – про гіпогонадотропну аменорею центрального ґенезу.

Для уточнення стану фолікулярного апарату яєчників проводять *пробу з гонадотропінами*. Гонадотропні препарати (пергонал, меногон та ін.), що містять ФСГ та ЛГ у дозі 75 МО, вводять внутрішньом'язово щодня або через день протягом 7-10 днів під контролем вмісту естрадіолу в крові і щоденного УЗ- моніторингу з вимірюванням діаметра домінантних фолікулів і товщини ендометрія. *Позитивна проба* (збільшення розмірів фолікулів і досягнення ними преовуляторних розмірів, а також підвищення вмісту естрадіолу в крові до преовуляторних значень) свідчить про гіпоталамо-гіпофізарний рівень ураження та збереження функціональної

активності яєчників, *негативна* – про ураження нарівні яєчників.

Ця проба не диференціює гіпоталамічний та гіпофізарний рівні ураження, тому для диференціальної діагностики гіпоталамічного або гіпофізарного ґенезу аменореї проводять *пробу з гонадоліберином* – визначають рівень ЛГ та ФСГ через 60-90хв після внутрішньовенного введення 200-500 мкг гонадоліберину. У нормі відбувається 3-5-кратне підвищення в крові рівня ЛГ та меншою мірою ФСГ, що вказує на збережену функцію передньої долі гіпофізу. Відсутність реакції свідчить про первинне ураження гіпоталамусу.

Зміст навчального матеріалу

«Порушення функцій репродуктивної системи. Аномальні маткові кровотечі»

Аномальні маткові кровотечі (Abnormal uterine bleeding, AUB) – узагальнююче поняття для будь-якого розладу менструального циклу, що включає зміни регулярності та частоти менструації, тривалості кровотечі або кількості крові, що втрачається (вагітність та патологія шийки матки виключені).

> *Тривалість менструального циклу в нормі складає 24-38 діб. Тривалість менструації в нормі - 3-8 діб. В нормі максимальна крововтрата в межах одного циклу становить максимум 80мл. (ACOG, 2017).*

Класифікація. Існує кілька систем класифікації AUB.

Однією із класифікацій, що все більше визнається на теперішній час, є система PALM-COEIN, розроблена Міжнародною федерацією акушерів-гінекологів (FIGO), 2011. PALM являє собою структурні, органічні причини, що можуть бути оцінені за допомогою методів візуалізації (УЗД та ін.) та/або патогістології: **P** - Поліпи, **A** - Аденоміоз, **L** - Лейоміома, **M** – Малігнізація та Гіперплазія. Група категорій COEIN включає причини, що не пов'язані зі структурною патологією: **C** - Коагулопатія, **O** - Овуляторні порушення, **E** - Ендометріальні порушення (розлади регуляторних механізмів гемостазу в ендометрії на локальному рівні внаслідок порушення рецепції, ангіогенезу, збільшення синтезу простагландинів, наприклад, через запальні захворювання), **I** - Ятрогенні та **N** -Не класифіковані причини.

Група експертів FIGO запропонувала також відмовитися від застарілих термінів «менорагія», «метрорагія», «гіпер-», «гіпоменорея», «дисфункціональні маткові кровотечі» та прийняла нову терміналогію для найпоширених типів AUB:

• **HMB** (heavy menstrual bleeding) - надмірна менструальна кровотеча. HMB - найпоширеніший вид порушень менструального циклу. Цей термін замінює старий «менорагія», є простим та легко перекладається на різні мови. Все більше гайдлайнів присвячено саме HMB.

HMB визначається як втрата крові більше 80 мл за період менструації. Насправді

методи кількісної оцінки менструальної крововтрати є неточними. Тому за рекомендаціями NICE (2018), враховуючи труднощі в щомісячній оцінці крововтрати, вибір тактики ведення визначається не за результатом вимірювання крововтрати або рівнем гемоглобіну та феритину. Переважно цей клінічний діагноз ґрунтується на сприйнятті пацієнтом втрати крові (дистрес, порушення працездатності, сексуальної активності та якості життя в цілому).

• **IMB**(intermenstrual bleeding): міжменструальна кровотеча.

•**PCB**(postcoital bleeding): кровотеча після сексу. Часто пов'язані з патологіями шийки матки.

•**PMB** (postmenopausal bleeding): кровотеча через 1 рік після припиненняменструації (за виключенням патології ендометрію або атрофії піхви).

• **BEO** («bleeding of endometrial origin»): «кровотеча ендометріального походження», діагноз виключення, замінив термін "дисфункціональна маткова кровотеча" (DUB).

Аномальні маткові кровотечі також поділяють на гострі та хронічні. **Хронічна кровотеча** - це маткова кровотеча, аномальна за обсягом, регулярністю та (або) за частотою, що спостерігається протягом 6 місяців і більше. **Гостра кровотеча** - епізод сильної кровотечі, що вимагає термінового втручання з метою запобігання подальшої крововтрати. Гостра AUB може виникнути вперше або на тлі вже існуючої хронічної аномальної маткової кровотечі.

*Термін **«дисфункціональні маткові кровотечі»** (ДМК) раніше використовувся для опису кровотеч, які обумовлені порушенням циклічної секреції гормонів яєчників та не пов' язані з органічними захворюваннями та з екстрагенітальною патологією.*

Класифікація ДМК за віком:

- *ДМК у пубертатному віці (ювенільні маткові кровотечі);*
- *ДМК у репродуктивному віці;*
- *ДМК у пременопаузальному віці.*

Класифікація ДМК за характером порушень менструального циклу тафункціонально-морфологічними змінами:

I. Ановуляторні ДМК:

A. Короткочасна персистенція фолікула. Б. Тривала персистенція фолікула.

B. Атрезія незрілого фолікула.

II. Овуляторні ДМК:

A. Укорочення фолікулінової фази.

B.Укорочення лютеїнової фази.

C. Подовження лютеїнової фази.

ДМК за рівнем естрогенів поділяються на гіперестрогенні (більшість ДМК) та гіпоестрогенні (частіше у пубертатний період, але можуть спостерігатись і у репродуктивному віці).

Хоча будь-яка форма ДМК зустрічається у різні вікові періоди життя жінки, але у пубертатному та пременопаузальному періодах частіше виникають ановуляторні ДМК. Ювенільні маткові кровотечі частіше проходять за типом атрезії незрілого фолікула (ановуляторні), у пременопаузальному – за типом тривалої персистенції фолікула (ановуляторні). У репродуктивному віці ДМК частіше є овуляторними, рідше ановуляторні – за типом короткочасної персистенції фолікула.

Згідно з новою термінологією термін «дисфункціональна маткова кровотеча», що раніше використовувався як синонім AUB або у випадках, коли не було виявлено органічної або системної патології, не включений в дану класифікаційну систему. Від застосування цього терміна рекомендується відмовитися, оскільки пацієнтки, що потрапляють під цю категорію, зазвичай мають будь-яку причину аномальних маткових кровотеч або їх поєднання: порушення овуляції (AUB-O) або порушення функціонального стану ендометрію (AUB-E).

Обстеження жінок з AUB

Обстеження жінок з AUB має включати ретельний збір анамнезу, фізикальний огляд, гінекологічне обстеження, проведення відповідної лабораторної та візуальної діагностики.Для виключення можливої вагітності - визначення рівня β-ХГЛ у сироватці крові.

Уточнюють характер менструального циклу, его становлення, наявність гінекологічних захворювань, факторів ризику гіпотиреозу, порушення згортання крови. Також запитують про прийом лікарських препаратів (КОК, прогестогенів, НПЗЗ, антікоагулянтів и ін.), використання внутрішньоматкових контрацептівів.

Такі параметри менструального циклу, як регулярність, частота і тривалість, легко встановлюються на основі даних менструального календаря, тоді як величина менструальної крововтрати є досить суб'єктивним показником.

Діагностичні заходи

1.Всім жінкам з НМВ необхідно рекомендувати загальний аналіз крові.

2.Коагулограму слід рекомендувати жінкам, які:

•мають НМВ з періоду менархе

•мають особистий або сімейний анамнез, що свідчить про розлади зсіданнякрові (наприклад, хвороба фон Віллебранда), (NICE, 2018).

3.Не рекомендовано проводити дослідження феритину сироватки крові всім жінкамз НМВ (NICE, 2018).

4.Не рекомендовано тестування на жіночі гормони для всіх жінок з НМВ (NICE, 2018).

5.Не рекомендовано тестування на гормони щитовидної залози всім жінкам з НМВ, за включенням наявності ознак та симптомів захворювання щитовидної залози (NICE, 2018).

6.Вагінальне УЗД є першою лінією додаткового дослідження.

7.Амбулаторна (аспіраційна) біопсія ендометрію (БЕ) або **амбулаторнагістероскопія** - слід рекомендувати, якщо:

• Постменопаузальні кровотечі та товщина ендометрію на TV УЗ > 4 мм.

• Всім жінкам з AUB віком старше 45 років.

• НМВ з міжменструальними кровотечами.

• Неефективне медикаментозне лікування.

• Перед аблацією ендометрію.

Наявні фактори ризику патології ендометрію (ожиріння, ІМТ ≥ 30 кг/м 90 кг; цукровий діабет, СПКЯ, неплідля).

8.Амбулаторна гістероскопія з біопсією може бути показана, якщо:

• Спроба амбулаторної аспіраційної БЕ не вдалася.

або вага >

• Проба біоптата при амбулаторній БЕ недостатня для оцінки гістопатології.

• TV УЗД ОМТ є непереконливим, наприклад, для встановлення точної локалізації підслизової або інтрамуральної лейоміоми.

•При TV УЗ вивлено структурну патологію, яка підлягає лікуванню (наприклад, підтверджений поліп ендометрію) та наявні засоби для проведення резекції. Слід дотримуватися правила «побачив-вилікував».

9. Отже, для діагностики причин AUB віддають перевагу амбулаторній гістероскопіїі амбулаторній (аспіраційній) біопсії, як менш травматичним процедурам.

10. Гістерорезектоскопія із загальною або регіонарною анестезією може бутипоказана, якщо:

•Пацієнт не переносить амбулаторну процедуру.

•Шийка матки потребує розширення, щоб увійти в порожнину.

•Для лікування великих поліпів або підслизової міоми.

На підставі результатів досліджень, залежно від виявленої причини, AUB відносять до тієї чи іншої категорії відповідно до класифікаційної системи PALM-COEIN.

Особливості обстеження жінок

з підозрою на підслизову міому, поліпи або патологію ендометрію

1. Необхідно пам’ятати, що УЗД ОМТ має обмежені можливості щодо виявлення причин AUB порожнини матки у жінок з підозрою на патологію ендометрію та НМВ(NICE, 2018).

2. Слід запропоновувати амбулаторну гістероскопію з біопсією ендометрію (БЕ) жінкам з НМВ, анамнез яких свідчить про підслизову міому, поліпи або патологію ендометрія якщо:

- •наявні постійні міжменструальні кровотечі;
- •наявні постійні нерегулярні кровотечі;
- • нечасті НМВ у жінок з ожирінням або синдромом полікістозних яєчників;
- •жінки приймають тамоксифен;
- •медикаментозне лікування НМВ було невдалим (NICE, 2018).

3. Якщо жінка відмовляється від амбулаторної гістероскопії або недостаньо організована служба амбулаторної гістероскопії (не має можливості дотриматися правила «побачив-вилікував»), необхідно запропонувати гістероскопію під загальною або регіонарноюанестезією (NICE, 2018).

4. Не пропонуйте аспіраційну біопсію ендометрію жінкам з НМВ. Отримати зразок ендометрію у них можна лише під час діагностичної гістероскопії (NICE, 2018).

Інші засоби діагностики

1. Не рекомендовано використовувати МРТ як діагностичний засіб першої лінії для AUB (NICE, 2018).

2. Не рекомендовано використовувати кюретаж для діагностики AUB (NICE, 2018).

Лікування AUB

1. При виборі лікування важливо враховувати та обговорювати з жінкою наступне:

- переваги та ризики різних варіантів лікування;
- будь-які супутні захворювання;
- існуючі протипоказання до терапії;
- наявність або відсутність міоми (включаючи розмір, кількість і місцерозташування вузлів), поліпів, патології ендометрію або аденоміозу;
- інші симптоми, такі як тиск і біль.
- чи планує жінка вагітність; чи хоче жінка зберегти свою фертильність та / абоматку.

2. Жінкам з AUB та поліпом ендометрію показана гістероскопічна поліпектомія.

3. Жінкам з субмукозною міомою необхідно рекомендувати гістероскопічнуміомектомію.

Особливості лікування жінок з НМВ без виявленої органічної патології або міомою d<3 см (за виключенням субмукозної лейоміоми), або при підозрі та діагностованому аденоміозі

Початкове лікування НМВ за відсутності структурних або гістологічних аномаліймає бути медикаментозним:

1. Терапія прогестогенами. Призначаються циклічні оральні або локальні внутрішньоматкові (внутрішньоматкова система з левоноргестрелом, LNG-IUS) прогестогени.

- Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом(LNG-IUS) використовується для лікування НМВ (за умови тривалого використання не менше 12 місяців) у жінок з:

  •не виявленою органічною патологією;

  •міомою d<3 см, яка не спричинює деформації порожнини матки;

  •підозрою або діагностованим аденоміозом (NICE, 2018).

> *При призначенні LNG-IUS необхідно пояснити жінкам про очікувані зміни менструального циклу, особливо в першій кілька циклів, які можуть тривати і більше 6 місяців.*

Зрозуміло, що LNG-IUS не підходить жінкам, які бажають завагітніти.

-Циклічні оральні прогестогени - норетистерон по 15 мг щодня в циклічному режимі з 6 по 26 день менструального циклу (NICE, 2018).

2. Негормональні фармакологічні методи лікування (NICE, 2018):

-Транексамова кислота - призначається у разі інтенсивної кровотечі (внутрішньовенно чи перорально).

НПЗЗ (нестероїдні протизапальні засоби), крім ацетилсаліцилової кислоти - призначаються у звичайних дозах.

3. Інші гормональні фармакологічні методи лікування:

-Комбінована гормональна контрацепція

При призначенні КОК повинні бути виключені всі можливі противопоказання, які відображені в Медичних критеріях прийнятності для використання методів контрацепції (ВООЗ, 2015).

-Агоністи гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH).

Використовуються лише в короткостроковій перспективі через гіпоестрогенний стан, в тому числі ризик остеопорозу. Можуть використовуватися передопераційно для зменшення міоми або з метою пригнічення ендометрію для посилення візуалізації при гістероскопії. При тяжкому перебігу НМВ дають можливість

пацієнту підвищити гемоглобін, забезпечуючи перепочинок від кровотечі.

4. Якщо лікування неефективне, або жінка відмовляється від фармакологічного лікування, або симптоми є вираженими, слід розглянути :

- Додаткові дослідження з метою діагностики причини НМВ, якщо це необхідно (див. розділ обстеження жінок з підозрою на субмукозну лейоміому).
- Альтернативні варіанти лікування, включаючи:
  - фармакологічні варіанти,які ще не пробували;
  - хірургічні варіанти:абляції ендометрію другого покоління та ін.

Абляція ендометрію на достатню глибину перешкоджає регенерації ендометрію. Абляція підходить жінкам, розміри матки у яких не більше як 10 тижнів вагітності, та міоми d<3 см, які не планують вагітніти.

Методики I покоління значною мірою були замінені більш новими методиками II покоління, включаючи: impedance controlled endometrial ablation (NovosureTM), thermal uterine balloon therapy, microwave ablation (MicrosulisTM).

Як правило, для абляції ендометрію повинні використовуватися методики II покоління. Після такого лікування 40% жінок мають аменорею, у 40% - помітно зменшується менструальна втрата, а 20% - не матимуть різниці у характері кровотечі.

Вагітність після абляції малоймовірна, але все ж таки можлива (1%). Під час вагітності після абляції ендометрію підвищується ризик серйозних ускладнень, включаючи небезпечні для життя кровотечі, передлежання плаценти, невиношування вагітності. Отже, після абляції ендометрію жінкам необхідно уникати наступних вагітностей та використовувати ефективні засоби контрацепції.

Важливо зазначити, що існують дослідження, в яких показано, що абляція ендометрію не забезпечує повного та стійкого руйнування ендометрію, а утворення внутрішньоматкових адгезій може перешкоджати майбутньому гістологічному дослідженню ендометрію.

Особливості лікування жінок з НМВ та міомою d≥3 см

Клінічні настанови National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018,

пропонують наступні рекомендації:

1. Якщо під час проведення досліджень та до призначення остаточного лікування потрібне фармакологічне лікування, слід запропонувати транексамову кислоту та / або НПЗЗ.

2. При виборі методу лікування жінок з міомою d≥3 см слід враховувати розмір,місце розташування, кількість вузлів та ступінь вираженості симптомів.

3. Слід розглядати наступні методи лікування:

•Фармакологічні:

- Негормональні:

•Транексамова кислота.

•НПЗЗ.

-Гормональні:

•Комбінована гормональна контрацепція.

•Циклічні оральні прогестогени.

•Можливе використання LNG-IUS.

•Емболізація маткової артерії - можна розглянутиу випадку лікування аномальних кровотеч, спричинених великими симптоматичними міомами. Емболізація може зменшити кровотечу і вираженість симптомів на 60–90%.

•Хірургічні:

-міомектомія;

-гістеректомія.

4. Слід пояснити жінкам, що ефективність фармакологічних методів лікування НМВ може бути обмежена у жінок з міомою, яка значно перевищує d 3см.

5. Якщо потрібна додаткова інформація про положення міоми, розмір, кількість вузлів та кровопостачання, слід розглянути необхідність МРТ ОМТ.

6. Можна розглядати абляцію ендометрію II покоління як варіант лікування для жінок з НМВ та міомою d≥3см.

7. Попередню терапію агоністами гонадоліберину перед гістеректомією та міомектомією слід розглядати, якщо наявна міома матки великих розмірів або деформація порожнини матки.

Шлях і спосіб гістеректомії

Обговорюючи із жінкою шлях гістеректомії (лапароскопія, лапаротомія або вагінальна), проведіть індивідуальну оцінку та врахуйте її уподобання (NICE, 2018).

Видалення яєчників при гістеректомії

Видаляти яєчники при гістеректомії необхідно лише за висловленим бажанням та усвідомленою згодою жінки після обговорення всіх супутніх ризиків та переваг, (NICE, 2018).

Дилатація та кюретаж

Не рекомендується використовувати дилатацію та кюретаж як варіант лікування НМВ, (NICE, 2018).

Аномальна матова кровотеча та гіперплазія ендометрію

Гіперплазія ендометрію (ГЕ) визначається як нерегулярна проліферація залоз ендометрію зі збільшенням співвідношення залоз до строми порівняно з ендометрієм, що проліферує.

Рак ендометрію є найпоширенішим гінекологічним злоякісним захворюванням у західному світі, а гіперплазія ендометрію, як відомо, є його попередником.

Найбільш частим симптомом гіперплазії ендометрію є аномальні маткові кровотечі, зокрема НМВ, ІМВ, РМВ.

Фактори ризику гіперплазії ендометрію. На теперішній час визначені декілька факторів ризику гіперплазії ендометрію, а отже необхідним є виявлення та моніторінг цих факторів.

Гіперплазія ендометрію розвивається при відносній або абсолютній гіперестрогенії, коли естроген стимулює ріст клітин ендометрію шляхом зв’язування з рецепторами естрогену в ядрах клітин ендометрію. Встановлені фактори ризику гіперплазії ендометрію підтримують цю етіологію: підвищення ІМТ при надмірній периферійній конверсії андрогенів у жировій тканині в естроген; ановуляція, пов’язана з синдромом перименопаузи або полікістозних яєчників (PCOS); естрогенсекретуючі пухлини яєчників, наприклад гранульозоклітинні пухлини; та

індукована медикаментами стимуляція ендометрію, наприклад використання системної замісної терапії естрогенами або тривале використання тамоксифену.

Доведено, що естрогенова замісна терапія пов'язана з підвищеною частотою гіперплазії у будь-яких дозах і не рекомендується застосовувати жінкам з збереженними матками.

Хоча вважається, що естрогенна стимуляція ендометрію є основним етіологічним фактором ризику розвитку даного захворювання, також важливу роль у виникненні гіперплазії можуть відігравати імуносупресія та інфекції.

Класифікація. Рекомендується переглянута класифікація ВООЗ, 2014 (RCOG/ BSGE, 2016). За цією класифікацією гіперплазію ендометрію поділяють на дві групи, виходячи з наявності атипії: **(I) гіперплазія без атипії; та (II) атипова гіперплазія.**

Діагностика. Гіперплазію ендометрію часто підозрюють у жінок, які мають аномальні маткові кровотечі. Однак для підтвердження діагнозу необхідний гістологічний аналіз зразків тканини ендометрію.

1.Рекомендованим методом для дослідження ендометрію є амбулаторна біопсія ендометрію.

Амбулаторна біопсія ендометрію є зручним методомдіагностики і має високу точність щодо діагностики раку ендометрію, але є менш точною для діагностики гіперплазії. Незважаючи на негативний результат біопсії, у 2% жінок все ще буде гіперплазія ендометрію.

1.Слід розглянути необхідність діагностичної гістероскопії для поліпшення або полегшення отримання зразка ендометрію, особливо якщо амбулаторна БЕ не є доступною.

2.Потрібно проводити гістероскопію з метою прямої візуалізації та біопсії порожнини матки, коли діагностовано гіперплазію ендометрію з поліпом чи інше вогнищеве ураження ендометрію, або якщо є підозра на внутрішньоматкові структурні утворення.

3.Діагностичну гістероскопію можна проводити в амбулаторних умовах за допомогою мінігістероскопів та без необхідності проведення загальної анестезії або вагінального інструментарію.

4. Трансвагінальне УЗД.

5. Недостатньо доказів, що використання комп'ютерної томографії (КТ), МРТ, біомаркерів при діагностиці покращують результат лікування гіперплазії ендометрію. Тому їх рутинне використання не рекомендується.

Гіперплазія ендометрію без атипії *(враховано рекомендації RCOG, 2016)*

Первинна тактика ведення жінок з гіперплазією без атипії

1. Жінки повинні бути поінформовані, що ризик прогресування гіперплазії ендометрія без атипії до раку ендометрію становить менше 5% за 20 років і що більшість випадків гіперплазії без атипії спонтанно регресують під час спостереження.

2. Фактори ризику, такі як ожиріння та використання гормональної замісної терапії (ЗГТ), повинні бути визначені і, по можливості, усунуті.

3. При наявности гіперплазії без атипії можно проводити лише спостереження з подальшою БЕ, щоб забезпечити регресію захворювання. Однак жінки повинні бути поінформовані, що лікування прогестогенами має більш високий показник регресії захворювання у порівнянні зі спостереженням.

4. Лікування прогестогеном показано жінкам з гіперплазією без атипії, якщо немає регресу захворювання після спостереження (через ризик виникнення раку ендометрію) та жінкам з аномальною матковою кровотечею.

Перша лінія медикаментозного лікування гіперплазії без атипії

1. Безперервний пероральний прийом прогестогену або місцева внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел (LNG-IUS)- ефективні для досягнення регресії гіперплазії без атипії.

2. LNG-IUS рекомендується як медичне лікуванням першої лінії, оскільки порівняно з пероральними прогестогенами має більш високий показник регресії гіперплазії та кровотечі, меншу кількість побічних ефектів.

3. Безперервний пероральний режим прийому прогестогенів- медроксипрогестерон 10–20 мг/добу або норетистерон 10–15 мг/добу.

4. Циклічні прогестогени не слід застосовувати через меншу ефективність щодо регресії гіперплазії без атипії порівняно з безперервним пероральним прийомом

прогестогенів або LNG-IUS.

Тривалість лікування та спостереження за гіперплазією без атипії

1. Лікування пероральними прогестогенами або LNG-IUS повинно тривати мінімум 6 місяців, щоб викликати гістологічну регресію ГЕ без атипії.

2. Якщо жінка добре переносить LNG-IUS та не планує вагітність, слід заохочувати жінку зберігти LNG-IUS до 5 років, оскільки це знижує ризик рецидиву, особливо якщо її застосування зменшує симптоми аномальної маткової кровотечі.

3. Після діагностики гіперплазії без атипії рекомендується проводити спостереження за ендометрієм, що включає амбулаторну аспіраційну БЕ.

4. Спостереження за ендометрієм (а саме БЕ) слід рекомендувати мінімум через 6-місячні інтервали. Однак графіки спостереження повинні бути індивідуальними та відповідати змінам клінічного стану жінки. Перед зняттям з обліку слід отримати щонайменше дві (з інтервалом 6 міс) послідовні негативні біопсії.

5. Жінкам слід порадити звертатися, якщо AUB повториться після завершення курсу лікування, оскільки це може свідчити про рецидив захворювання.

6. Для жінок з підвищеним ризиком рецидиву (жінки з ІМТ≥35; жінки, які отримували пероральні прогестогени) рекомендується проводити біопсію ендометрію кожні 6 міс. Після отримання 2-х послідовних негативних БЕ слід розглянути тривале спостереження шляхом щорічних БЕ.

Отже, як показують рандомізовані дослідження, лікування гіперплазії ендометрію прогестогенами має тривати принаймні 6 місяців. Якщо гіперплазія ендометрію зберігається протягом 12 місяців, незважаючи на лікування, ризик виникнення раку ендометрію є високим, а шанси регресу захворювання низькі, тому рекомендується гістеректомія. Щорічні біопсії ендометрію можуть бути рекомендованими жінкам високого ризику, але схеми спостереження повинні бути індивідуалізованими. При розробці плану ведення пацієнтки необхідно враховувати ризик раку ендометрію, супутні захворювання, наявність аномальних кровотеч та таких факторів лікування, як реакція, толерантність, а також побажання пацієнта.

Особливості хірургічного лікування жінок з гіперплазією без атипії

1.Гістеректомія не повинна розглядатися як перша лінія лікування гіперплазії без атипії, оскільки терапія прогестогеном викликає гістологічну та симптоматичну ремісію у більшості жінок та дозволяє уникнути ускладнень, пов'язаних з видаленням матки.

2.Гістеректомія показана жінкам з гіперплазією без атипії, які не хочуть зберегти свою фертильність, якщо:

- гіперплазія без атипії прогресує до атипової гіперплазії;
- немає гістологічного регресу гіперплазії, незважаючи на 12 місяців лікування;
- має місце рецидив гіперплазії ендометрію після закінчення лікуванняпрогестогеном;
- спостерігаються постійні кровотечі;
- жінка відмовляється проходити спостереження за ендометрієм або виконуватимедичне лікування.

3.Жінкам в постменопаузі, які потребують хірургічного лікування гіперплазії без атипії, разом із гістеректомією слід запропонувати двосторонню сальпінгооваріектомію.

4.Для жінок в пременопаузі рішення про видалення яєчників має бути індивідуальним; однак двостороння сальпінгектомія повинна бути розглянута, оскільки це може зменшити ризик раку яєчників у майбутньому.

5.Лапароскопічна гістеректомія є кращим методом лікування у порівнянніз абдомінальною, оскільки асоціюється з більш коротким терміном перебуванням у лікарні, меншим післяопераційним болем та швидшим одужанням.

6.Абляція ендометрію не рекомендується для лікування гіперплазії ендометрію, оскільки не забезпечує повне і стійке руйнування ендометрію, а утворення внутрішньоматкових адгезій може перешкоджати майбутньому гістологічному дослідженню ендометрію.

Атипова гіперплазія *(враховано рекомендації RCOG, 2016)*

Ризик розвитку раку ендометрію найвищий при атиповій гіперплазії. Випадкове контрольоване дослідження 7947 жінок з діагнозом атипова гіперплазія, виявило,

що кумулятивний ризик раку за 4 роки склав 8% та збільшився до 12,4% через 9 років і до 27,5% після 19 років спостереження.

Первинна тактика ведення жінок з атиповою гіперплазією ендометрію

1. Жінкам з атиповою гіперплазією повинна бути проведена тотальна гістеректомія через ризик виникнення раку та прогресування злоякісного процесу.

2. Лапароскопічна тотальна гістеректомія є кращим методом ніж абдомінальна, оскільки асоціюється з більш коротким терміном перебуванням у лікарні, меншим післяопераційним болем та швидшим одужанням.

3. Інтраопераційна рутинна лімфаденектомія не є корисними.

4. Зважаючи на ризик злоякісного утворення, двосторонню сальпінго-оваріектомію слід проводити всім жінкам в період менопаузи та постменопаузи під час гістеректомії при атиповій гіперплазії.

5. Для жінок в пременопаузі рішення про видалення яєчників має бути індивідуальним; однак слід розглядати двосторонню сальпінгектомію, оскільки це може зменшити ризик раку яєчників у майбутньому.

> *Однак, існують менш чіткі докази щодо абсолютної необхідності сальпінгооваріоектомії у жінок в пременопаузі з діагнозом атипова гіперплазія. Дослідження показали, що двостороння сальпінгооваріоектомія пов'язана із збільшенням смертності у жінок віком менше 50 років, які перенесли гістеректомію при доброякісному захворюванні. Жінкам в пременопаузі, які перенесли гістеректомію та двосторонню сальпінгооваріоектомію при гіперплазії ендометрію, необхідно розглянути можливість заміни естрогенів, за відсутності протипоказань до їх застосування, до віку природної менопаузи, щоб мінімізувати ризики хірургічного менопаузи. Ці міркування слід обговоритиз жінкою.*

6. Абляція ендометрію не рекомендується, оскільки не забезпечує повне і стійке руйнування ендометрію, а утворення внутрішньоматкових адгезій може перешкоджати майбутньому гістологічному дослідженню ендометрію.

Тактика ведення жінок з атиповою гіперплазією ендометрію, які бажають зберегти свою фертильність або не підходять до операції

1. Жінок, які бажають зберегти свою фертильність, слід проінформуватита дати поради, враховуючи ризики, пов’язані з малігнізацією процесу.

2.Дослідження повинні бути спрямовані на виключення раку ендометрію або супутнього раку яєчників.

Щоб виключити наявний рак яєчника та рак ендометрія перед плануванням вагітності таким жінкам слід проводити дослідженняна онкомаркери, такі як СА-125 та візуалізацію за допомогою ТVУЗД ОМТ та/або МРТ-сканування (хоча надійні порівняльні дані щодо цього питання відсутні).

3.Результати досліджень, гістології, маркерів пухлини повинні бути переглянуті набагатодисциплінарному засіданні та складений індивідуальний план ведення.

4.В якості лікування першої лінії рекомендується LNG-IUS, пероральніпрогестогени є другою найкращою альтернативою.

5.Після того, як фертильність більше не потрібна, слід запропонувати гістеректоміюз огляду на високий ризик рецидиву захворювання.

Підсумовуючи, слід зазначити, що планування вагітності для жінок з атиповою гіперплазією є можливим. Згідно існуючих досліджень чверть таких жінок народили, але ці результати базуються виключно на невеликих дослідженнях. Безпека є невизначеною. Важливо, щоб початковий діагноз таким жінкам був підтверджений при гістероскопії, щоб мінімізувати ймовірність раку. Оптимальний режим лікування, тривалість спостереження, ризик рецидиву на сьогодні також не визначені. Ретельне консультування з приводу ризиків раку ендометрію та раку яєчників при збереження фертильності у жінок з атиповою гіперплазією має першорядне значення разом з попередньою процедурою лікування. Через складність цього клінічного сценарію гінекологи повинні звернутися до мультидисциплінарних консультацій з залученням гінекологів-онкологів для аналізунаявних гістологічних, візуальних та пухлинних маркерів та розробки плану ведення. Тактика ведення повинна включати план біопсій ендометрію та подальші спостереження, а також максимальну рекомендовану тривалість лікування, що зберігає фертильність, до проведення гістеректомії.

Спостереження жінок з атиповою гіперплазією, яким не проведена гістеректомія

1.Планове спостереження за ендометрієм повинно включати біопсію ендометрію.

Графіки спостереження повинні бути індивідуалізованими та відповідати змінам клінічного стану жінки. Інтервали спостереження (БЕ) повинні бути кожні 3 місяці до отримання 2-х послідовних негативних біопсій.

2. У безсимптомних жінок з маткою та гістологічними ознаками регресії захворювання, що базується на мінімум 2-х послідовних негативних біопсіях ендометрію, рекомендується проводити тривале спостереження за ендометрієм - біопсію кожні 6–12 місяців, поки не буде проведена гістеректомія.

3. Подальше спостереження повинно бути адаптовано до кожної жінки з урахуванням факторів ризику, супутніх симптомів та реакції на лікування. Це найкраще вирішувати в контексті мультидисциплінарної зустрічі гінеколога-онколога та жінки.

4. Оптимальний графік спостереження невстановлений. Але, зважаючи на ризик прогресування раку ендометрію, більшість клініцистів рекомендують спочатку оцінювати ендометрій кожні 3 місяці [American College Endom cancer; RCOG], поки не будуть отримані дві послідовні негативні біопсії [RCOG].

Нездатність атипової гіперплазії ендометрію регресувати - тривожний знак щодо раку ендометрію. Якщо терапія, що зберігає фертильність, не може викликати регресію атипової гіперплазії до 12 місяців або є дані щодо прогресування процесу, жінкам слід наполегливо рекомендуватигістеректомію [RCOG]. Ризик рецидиву особливо високий у перші 2 роки після встановлення діагнозу. Якщо рецидив трапляється під час спостереження, жінкам також слід рекомендувати гістеректомію.

Тактика ведення жінок з гіперплазією ендометрію, які планують вагітність

1. Регресія захворювання повинна бути досягнута принаймні на одному зразку ендометрію до того, як жінки будуть намагатися завагітнити.

2. Жінок з гіперплазією ендометрію, які бажають завагітнити, слід направити до лікаря репродуктолога для обговорення варіантів спроб зачаття, подальшої оцінки та відповідного лікування.

3. ДРТ може рекомендуватися. До ДРТ слід досягти регресії гіперплазії ендометрію, оскільки це пов’язано з більш високими показниками імплантації та вагітністю.

ЗГТ та гіперплазія ендометрію

1.Системну ЗГТ лише естрогенами не слід застосовувати жінкам, у яких є матка.

2.Всім жінкам, які приймають ЗГТ, слід рекомендувати негайно повідомляти про будь-яку позапланову вагінальну кровотечу.

3.Жінкам з гіперплазією ендометрію, які приймають препарат ЗГТ та бажають продовжувати ЗГТ, слід порадити перейти на постійний прийом гестагену за допомогою LNG-IUS або безперервний комбінований препарат ЗГТ.

4.Жінки з гіперплазією ендометрію, які приймають постійний комбінований препарат, та бажають продовжувати ЗГТ, повинні мати необхідність продовжувати ЗГТ. Обмежені докази щодо оптимальної схеми гестагену в цьому контексті.

Тактика ведення жінок з гіперплазією ендометрію при ад'ювантному лікуванні раку молочної залози

1.Жінки, які приймають тамоксифен, повинні бути поінформовані про підвищений ризик розвитку гіперплазії та раку ендометрію. Їх слід заохочувати негайно повідомляти про будь-які патологічні вагінальні кровотечі або виділення.

2.Поки що недостатньо даних щодо підвищення інгібіторами ароматази (такі як анастрозол, екземестан та летрозол) ризику гіперплазії ендометрію тараку.

3.Є дані, що LNG-IUS запобігає утворенню поліпів та зменшує частоту гіперплазії ендометрію у жінок на тамоксифені. Вплив LNG-IUS на ризик рецидиву раку молочної залози залишається невизначеним, тому її рутинне використання не слід рекомендувати.

4.Якщо під час лікування тамоксифеном розвивається гіперплазія ендометрію, слід переглянути необхідність прийому даного препарату та обстежити і лікувати відповідно до гістологічної класифікації гіперплазії ендометрію та спільно з лікарем онкологом-гінекологом.

Лікувальна тактика при гострій аномальній матковій кровотечі

(враховано Настанову 00536. DUODECIM Medical Publications, 08.2018)

1.Визначення причини гострої AUB та класифікація її за системою PALM-COEIN.

2. Безпосередня зупинка кровотечі - гемостаз *(гормональний, симптоматичнанегормональна гемостатична терапія, хірургічний).*

3. Профілактика рецидиву.

Гормональний гемостаз та негормональна гемостатична терапія – привідсутності органічної патології:

•Зазвичай, кровотеча може бути зупинена за допомогою прогестогенів. Рекомендовано: норетистерон (5 мг тричі на день), норетистерону ацетат (10 мг двічі на день) та лінестренол (10 мг двічі на день). Їх слід призначати перорально впродовж 10 днів. Після припинення лікування виникає кровотеча відміни. У більшості випадків доцільно продовжувати циклічне лікування прогестогенами у менших дозах впродовж 3-6 місяців.

- Ефективною альтернативою довготривалого лікування є використання внутрішньоматкової системи, що вивільняє левоноргестрел. Це дозволяє запобігти росту ендометрію, скоротити об'єм і тривалість кровотечі, полегшити менструальний біль, а також одночасно забезпечити контрацепцію.
- Призначення комбінованих естроген-прогестогенових препаратів є найефективнішим методом зупинки гормональної кровотечі у жінок репродуктивного віку.

> *При призначенні КОК повинні бути виключені всі можливі противопоказання, які відображено в Медичних критеріях прийнятності для використання методів контрацепції ВООЗ, 2015.*

Молодим жінкам слід призначати монофазні оральні контрацептиви. Естрадіолу валерат 2 мг щоденно, у комбінації з прогестогеном, слід призначати жінкам старшого віку та особам, що мають протипоказання до лікування синтетичними естрогенами. Припинення прийому препарату супроводжується кровотечею відміни. Якщо кровотечі відміни є профузними, за необхідності їх можна лікувати за допомогою транексамової кислоти та інгібіторів простагландинів.

•Можливе призначення транексамової кислоти чи НППЗ (наприклад, ібупрофену 400–600 мг тричі на день).

•Зазвичай у кюретажі ендометрію немає потреби. Гіперплазія ендометрію потребує кюретажу, якщо кровотеча профузна і спричиняє анемію. У інших випадках, циклічні прогестогени і гормон-вивільняючі внутрішньоматкові системи застосовуються впродовж 6 місяців з наступною контрольною аспіраційною біопсією ендометрію. За наявності неінформативного зразка чи неможливості проведення процедури, слід надати перевагу гістероскопії, а не кюретажу. Поліпи і субмукозні міоми слід видаляти шляхом гістероскопії.

Контрольні запитання

1. Які обов'язкові методи гінекологічного дослідження Ви знаєте?
2. На які особливості звертають увагу при огляді зовнішніх статевих органів,огляді шийки матки та піхви в дзеркалах, вагінальному та бімануальному дослідженні?
3. Які додаткові методи дослідження застосовують при обстеженні гінекологічнихпацієнток?
4. Які особливості дослідження гормонального фону у гінекологічних пацієнтокта їх діагностичне значення?
5. Які методи функціональної діагностики застосовуються в гінекологічнийпрактиці та їх діагностичне значення?
6. Які особливості ультразвукової діагностики в гінекологічній практиці ?
7. Які інструментальні методи дослідження застосовуються в гінекологічнийпрактиці та їх діагностичне значення?
8. Які методи рентгенологічного дослідження застосовуються в гінекологічнийпрактиці та їх діагностичне значення?
9. Які ендоскопічні методи дослідження застосовуються в гінекологічній практиціта їх діагностичне значення?
10. Які інструменти необхідні для проведення малих гінекологічних операції?
11. Яка будова репродуктивної системи (рівні репродуктивної системи)?
12. Яке визначення менструального циклу? Яка тривалість менструального циклута менструації в нормі?
13. Які особливості регуляції менструального циклу?

14. Які методи оцінки функціонального стану репродуктивної системи застосовуються в гінекологічній практиці (тести функціональної діагностики,гормональні проби, контроль овуляції)?
15. Які причини та патогенез розвитку порушень функції репродуктивної системи?
16. Яка класифікація порушень репродуктивної системи?
17. Яка класифікація аменореї?
18. Які додаткові методи обстеження застосовуються при аменореї?
19. Який патогенез, клініка, діагностика та лікування різних форм первинноїаменореї?
20. Який патогенез, клініка, діагностика та лікування різних форм вторинноїаменореї?
21. Яка класифікація АМК?
22. Які причини та патогенез АМК?
23. Яка клінічна картина та діагностика різних видів АМК?
24. Які методи лікування АМК?
25. Які показання та методи медикаментозного лікування застосовуються прирізних формах АМК?
26. Які показання та сучасні методи хірургічного лікування АМК?
27. Яка профілактика порушень функції репродуктивної системи?

Література

1. Аномальні менструальні кровотечі. Настанова 00536. DUODECIM MedicalPublications, 08.2018. http: //moz.gov.ua.
2. Abnormal Uterine Bleeding / Frequently asked questions FAQ095 Gynecologic problems / ACOG,2017.
3. Cooper NA, Clark TJ. Ambulatory hysteroscopy. The Obstetrician Gynaecologist . 2013;15:159–66.
4. Department of Reproductive Health, World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition – Executive Summary. Publication date: 2015. WHO reference number: WHO/RHR/15.07.
5. Endometrial cancer /American College of Obstetricians and Gynecologists, Society of Gynecologic Oncology. Practice Bulletin No. 149/ Obstet Gynecol 2015;125:1006–

26.
6. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2012; (8):CD000402.
7. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. PCOS Best Practices, Endocr Pract 2015; 21 (11): 1291–300.
8. Heavy menstrual bleeding. Gynaecology by Ten Teachers. 20th Edition / edited by Helen Bickerstaff, Louise C Kenny. 2017. P. 90-98.
9. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. [Lyon]: IARC; 2014.
10. Management of Endometrial Hyperplasia /Green-top Guideline No.67/ RCOG/BSGE Joint Guideline. February, 2016.
11. Munro MG, Critchley HOD, Brode MS, Fraser IS; for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. Intern. Special Communication. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. J Gynecol Obstet 2011; 113: 3–13.
12. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE guideline [NG88]. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. March, 2018.

Тестові завдання

У пацієнтки 36 років, на профілактичному гінекологічному прийомі при огляді в дзеркалах виявлено деформацію шийки матки старими післяпологовими розривами. При кольпоскопічному обстеженні виявлена мозаїка I зона 12 годин (підозра на CIN). Яке обстеження необхідно для уточнення діагнозу?

~ Цитологія. Біопсія шийки матки. УЗД ОМТ

~ Пункція черевної порожнини через заднє склепіння піхви. Зондування матки

~ Аспіраційна біопсія
~ УЗД ОМТ
~ КТ ОМТ з контрастуванням

Яка підготовка необхідна для проведення трансабдомінального ультразвукового дослідження:

~ Наповнений сечовий міхур
~ Без наповненого сечового міхура
~ Підготовка не потрібна
~ Натще
~ Після очисної клізми

До рівнів репродуктивної системи відносять:

~ Всі відповіді вірні
~ Органи-мішені та яєчники
~ Аденогіпофіз та гіпофізотропна зона гіпоталамусу
~ Структури ЦНС

Тривалість менструального циклу в нормі складає:

~24-38 діб
~ 26-30 діб
~ 21-35 діб
~ 28 діб

В організмі жінки синтезуються наступні групи стероїдних гормонів

~Естрогени, гестагени та андрогени
~ Естрогени

~ Гестогени
~ Естрогени та гестагени

Первинна аменорея спостерігається при:

~ Синдромі Рокітянського-Кюстнера
~ Синдромі Ашермана
~ Синдромі Шихана
~ Синдромі виснаження яєчників

Причиною вторинної маткової аменореї є:

~ Синдром Ашермана
~ Синдром Шихана
~ Синдром Рокітянського-Кюстнера
~ Всі відповіді вірні

Під час ановуляторних аномальних маткових кровотеч внаслідок персистенції або атрезії фолікулу гормональна рівновага зміщується в бік дефіциту?

~ Альдостерону
~ Естрадіолу
~ Кортизолу
~ Прогестерону

До лікаря звернулась пацієнтка, 19 років, зі скаргами на відсутність менструації. Із анамнезу: менструацій не було. При об’єктивному обстеженні звертає на себе увагу низький зріст, широка та коротка шия, шкірні складки, що йдуть від соскоподібного до акроміального відростку, низько розташовані вушні раковини. Відмічається виражений генітальний інфантилізм. Гонади у вигляді тонких сполучнотканинних тяжів. При генетичному обстеженні каріотип 45, Х0. Яка форма аменореї ?

~ Первинна яєчникова аменорея. Дисгенезія гонад

~ Первинна маткова аменорея

~ Первинна аменорея. Несправжній чоловічий гермафродитизм (тестикулярна фемінізація, синдром Морріса)

~ Первинна аменорея. Адреногенітальний синдром

До дитячого гінеколога звернулась мати з дівчинкою, 14 років, з приводу відсутності менструацій у дівчинки. При об'єктивному обстеженні вторинні статеві ознаки розвинені вірно. Зовнішні статеві органи сформовані за жіночим типом. При УЗД: матка та яєчники без особливостей. Яка тактика лікаря?

~ Встановити діагноз первинна аменорея. Призначити лікування

~ Встановити діагноз вторинна аменорея. Призначити лікування

~ В даному випадку лікування не потрібно. При відсутності менструацій після 16
років призначити додаткове обстеження з наступним лікуванням

~ Встановити діагноз первинна маткова аменорея. Призначити лікування

Пацієнтка, 32 роки, доставлена каретою швидкої допомоги в гінекологічне відділення зі скаргами на рясні кров'янисті виділення з піхви протягом 12 діб, загальну слабкість, порушений загальний стан. Загальний аналіз крові: гемоглобін – 96 г/л; еритроцити – $2{,}76 \cdot 10^{12}$/л; ШОЕ – 15мм/год, колірний показник – 0,8. При гінекологічному дослідженні виявлено збільшення матки як до 7-8 тижнів вагітності, матка щільна, бугриста за рахунок вузлів. Яка найбільш ймовірна причина аномальної маткової кровотечі?

~ Системне захворювання крові

~ Самовільний викидень

~ Лейоміома матки

~ Синдром полікістозних яєчників

До лікаря звернулась пацієнтка, 19 років, зі скаргами на відсутність менструації. Із анамнезу: менструацій не було. При об'єктивному обстеженні: фенотип жіночий, вторинні статеві ознаки недорозвинені. Зовнішні статеві органи сформовані за жіночим типом. Визначається збільшений клітор, урогенітальний синус. Гонади – неповноцінні тестикули. При генетичному обстеженні каріотип 46, ХУ. Яка тактика лікування?

~ Корекція зовнішніх статевих органів, замісна гормональна терапія чоловічими статевими гормонами

~ Вилучення неповноцінних гонад, корекція зовнішніх статевих органів, заміснагормональна терапія жіночими статевими гормонами

~ Корекція зовнішніх статевих органів, замісна гормональна терапія жіночими статевими гормонами

~ Психотерапія

У жінки 48 років з'явилися скарги на кровотечі з матки протягом останніх 6 міс (кожні 20 діб по 10 діб). Із анамнезу: одні фізіологічні пологи, один штучний аборт, контрацепція бар'єрна. Структурних змін жіночих статевих органів при попередньому дослідженні не виявлено. Виконані гістероскопія, кюретаж матки. Гістологічна картина – гіперплазія ендометрію без атипії. Яке лікування показане в даному випадку?

~ Екстирпація матки

~ Оральний прогестерон протягом 6 місяців

~ Надпіхвова ампутація матки

~ Естрогени з 5 до 15-го день менструального циклу

Пацієнтка, 37 років, скаржиться на відсутність менструацій протягом 1 року, безпліддя, приливи жару, підвищену пітливість. У минулому були нормальні менструації та 2 фізіологічних пологів. При гінекологічному обстеженні: гіпоплазія матки та яєчників. Відсутність фолікулярного апарату при ультразвуковому дослідженні. Різке підвищення концентрації ФСГ, ЛГ та зниження естрадіолу у плазмі крові. Яка лікувальна тактика?

~ Призначення препаратів, що стимулюють овуляцію
~ Замісна гормональна терапія до віку природної менопаузи, профілактика естрогендефіцитних станів. Для досягнення вагітності після 3-6 міс. підготовчої терапії препаратами ЗГТ застосовуються програма ЕКЗ з донацією ооцитів
~ Призначення антагоністів гонадотропних гормонів
~ Циклічна вітамінотерапія, седативна терапія

Ситуаційні задачі

1. Пацієнтці, 30 років, зі скаргами на рясні білого кольору виділення зі статевих шляхів, зуд, діскомфорт при статевому житті проведено мікроскопію урогентальних виділень. Заключення лікаря лаборанта: кількість лейкоцитів40-50 у полі зору, виявлена невелика кількість паличок, значна кількість кокової флори.
   Як оцінити результат мікроскопічного дослідження урогенітальних виділень?
   Який ступінь чистоти піхви?

2. Пацієнтка, 51 рік, скаржиться на значні кров'янисті виділення з піхви протягом 15 діб після затримки менструації на 2,5 міс. Із анамнезу: порушення менструального циклу відмічає протягом року, турбує підвищена дратівливість, порушення сну. При УЗД ОМТ: розміри матки в нормі, додатки без патології, товщина ендометрію 14 мм.
   Який додатковий метод обстеження необхідно виконати?

3. Пацієнтка, 28 років, поступила до гінекологічного відділення зі скаргами на рясні кров'яні виділення, які з'явилися на 10 днів раніше терміну менструації, що очікувала, на тлі стресової ситуації і продовжуються 2 тижня. Вагінальне дослідження: зовнішні статеві органи розвинуті правильно. Шийка матки – циліндричної форми, без видимої патології, зовнішнє вічко закрите. Тіло матки нормальних розмірів, безболісне, рухоме, щільної консистенції. Додатки нормальних розмірів, безболісні при пальпації з обох боків. Склепіння глибокі, параметрії вільні. Виділення з цервікального каналу – кров'яні, рясні.
   Які методи дослідження потрібно провести для встановлення кінцевого діагнозу?

4. Жінка, 27 років, звернулась до лікаря акушера-гінеколога зі скаргами на нерегулярні менструації через 30-50 діб, відсутність вагітності. Вона не може завагітнити протягом 4 років. Об'єктивний стан задовільний; займається професійно спортом.
   Які обстеження необхідно провести в даному випадку?

5. Жінка, 45 років, скаржиться на кровотечі зі статевих шляхів. Кров'янисті виділення спостерігаються через 20-22 дні по 10 діб.
   Які обстеження потрібно провести?

6. На прийом до лікаря акушера-гінеколога звернулась жінка, 25 років, зі скаргами на відсутність менструації. 6 місяців тому фізіологічні пологи. Жінка годує груддю дитину. Гінекологічний анамнез: до вагітності та пологів менструації з 12 років, регулярні по 5 днів через 28-30 днів.
   Який попередній діагноз? Яка тактика лікаря в даному випадку?

7. Пацієнтка, 39 років, звернулася до лікаря акушера-гінеколога зі скаргами на помірні кров'янисті виділення зі статевих шляхів, які тривають 12 діб. Вище-перераховані скарги відмічаються протягом останніх 6 менструальних циклів.

При вагінальному обстеженні встановлено, що матка нормальних розмірів, щільна, безболісна, рухома. Шийка матки без видимої патології. Придатки матки не визначаються. Параметрії вільні, склепіння глибокі.

Який ймовірний діагноз? Які додаткові методи дослідження необхідні для встановлення кінцевого діагнозу?

8. До стаціонару госпіталізовано дівчинку 13 років зі скаргами на сильні болі внизу живота, які з'явились без видимої причини та поступово посилюються. З анамнезу: менструації відсутні, послідовність розвитку вторинних статевих ознак не порушувалась. При об'єктивному обстеженні виявляється випинаюча дівоча перетинка пурпурно-червоного кольору. Під час ректального дослідження: матка та додатки чітко не контуруються через різку болючість. При УЗД (трансабдомінальним датчиком): тіло матки 57×54×48 мм, порожнина матки розширена до 30 мм за рахунок ехо-негативного вмісту, ехо-структура яєчників без особливостей.

9. До лікаря акушера-гінеколога звернулась пацієнтка, 19 років, зі скаргами на відсутність менструацій. Із анамнезу: менструацій не було. При об'єктивному обстеженні: фенотип жіночий, вторинні статеві ознаки недорозвинені, зовнішні статеві органи розвинені за жіночим типом. При генетичному обстеженні каріотип 46,ХУ.

   Який попередній діагноз? Яке додаткове обстеження необхідне для його підтвердження?